

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1891

THÈSE

N<sup>o</sup> 351

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le jeudi 23 juillet 1891, à 1 heure*

Par P. NOMMES

Né à Saint-Jean-sur-Mayenne (Mayenne), le 1<sup>er</sup> juin 1838

ÉTUDE

SUR LE

PANCRÉAS ET SUR LE DIABÈTE PANCRÉATIQUE

*Président : M. PETER, professeur.*

*Juges : MM. } DEBOVE, professeur.  
                  } HANOT, GLEY, agrégés.*

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1891

182

182

182

182

182



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1891

THÈSE <sup>No</sup> 331

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le jeudi 23 juillet 1891, à 1 heure*

Par P. NOMMES

Né à Saint-Jean-sur-Mayenne (Mayenne), le 1<sup>er</sup> juin 1838

ÉTUDE

SUR LE

PANCRÉAS ET SUR LE DIABÈTE PANCRÉATIQUE



*Président : M. PETER, professeur.*

*Juges : MM. } DEBOVE, professeur.  
                  } HANOT, GLEY, agrégés.*

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.*



PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1891

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

|                                                                        |                |
|------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Doyen</b> . . . . .                                                 | M. BROUARDEL   |
| <b>Professeurs</b> . . . . .                                           | MM.            |
| Anatomie. . . . .                                                      | FARABEUF       |
| Physiologie . . . . .                                                  | Ch. RICHET.    |
| Physique médicale. . . . .                                             | GARIEL         |
| Chimie organique et chimie minérale. . . . .                           | GAUTIER.       |
| Histoire naturelle médicale . . . . .                                  | BAILLON.       |
| Pathologie et thérapeutique générales. . . . .                         | BOUCHARD.      |
| Pathologie médicale . . . . .                                          | DIEULAFOY      |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                                      | DEBOVE         |
| Anatomie pathologique . . . . .                                        | LANNELONGUE.   |
| Histologie . . . . .                                                   | CORNIL.        |
| Opérations et appareils. . . . .                                       | MATHIAS DUVAL. |
| Pharmacologie. . . . .                                                 | TILLAUD.       |
| Thérapeutique et matière médicale. . . . .                             | REGNAULD.      |
| Hygiène. . . . .                                                       | HAYEM.         |
| Médecine légale . . . . .                                              | PROUST.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                   | BROUARDEL.     |
| Pathologie comparée et expérimentale . . . . .                         | LABOULBÈNE.    |
| Clinique médicale . . . . .                                            | STRAUS.        |
|                                                                        | G. SÉE.        |
|                                                                        | POTAIN.        |
|                                                                        | JACCOUD.       |
|                                                                        | PETER.         |
|                                                                        | GRANCHER.      |
| Maladie des enfants . . . . .                                          |                |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale. . . . . | BALL.          |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . .               | FOURNIER.      |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                     | CHARCOT.       |
| Clinique chirurgicale . . . . .                                        | VERNEUIL.      |
|                                                                        | LE FORT.       |
|                                                                        | DUPLAY.        |
|                                                                        | LE DENTU.      |
| Clinique des maladies des voies urinaires . . . . .                    | GUYON.         |
| Clinique ophthalmologique . . . . .                                    | PANAS.         |
| Cliniques d'accouchements . . . . .                                    | TARNIER.       |
|                                                                        | PINARD.        |

## Professeurs honoraires.

MM. RICHET, SAPPEY, HARDY et PAJOT.

## Agrégés en exercice

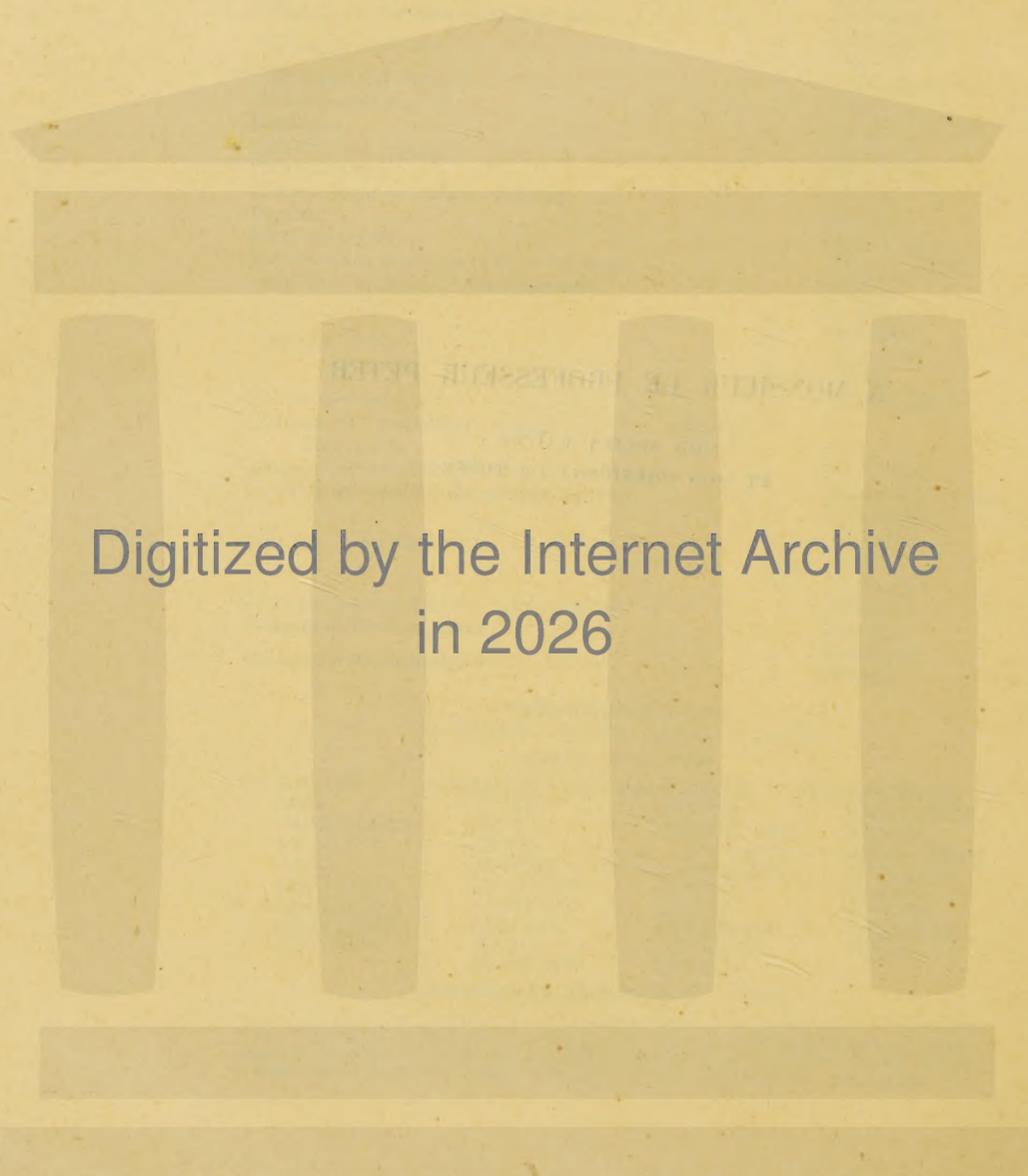
|             |                |               |                |
|-------------|----------------|---------------|----------------|
| MM. BALLET  | MM. FAUCONNIER | MM. NÉLATON   | MM. RIBEMONT   |
| BAR         | GILBERT        | NETTER        | DESSAIGNES     |
| BLANCHARD   | GLEYS          | POIRIER, chef | RICARD         |
| BRISAUD     | HANOT          | des travaux   | ROBIN (Albert) |
| BRUN        | HUTINEL        | anatomiques   | SCHWARTZ       |
| CAMPENON    | JALAGUIER      | POUCHET       | SEGOND         |
| CHANTEMESSE | KIRMISSON      | QUENU         | TUFFIER        |
| CHAUFFARD   | LETULLE        | QUINQUAUD     | VILLEJEAN      |
| DEJERINE    | MARIE          | RETERER       | WEISS          |
|             | MAYGRIER       | REYNIER       |                |

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPLIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'École a arrêté que ses opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PETER

MON ANCIEN MAÎTRE  
ET MON PRÉSIDENT DE THÈSE



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552005\\_0068](https://archive.org/details/IA41552005_0068)

## ÉTUDE

SUR LE

# PANCRÉAS ET SUR LE DIABÈTE PANCRÉATIQUE

D'après nos connaissances actuelles

---

Cette étude n'a qu'un but, raconter impartialement, après une courte histoire des faits antérieurs à 1889, les expériences intéressantes de MM. Von Méring et Minkowski de Strasbourg, Hédon de Montpellier, Gley de Paris et Lépine de Lyon, sur la physiologie du pancréas et sur la pathogénie du diabète sucré pancréatique. Je fais donc seulement œuvre d'historien, et comme tel, je ne suis responsable que de mes appréciations personnelles.

Pour embrasser tout l'ensemble de la question, j'ai été amené à relater la manière dont M. Renaut comprend l'anatomie normale du pancréas, et, comme couronnement nécessaire, à décrire les lésions microscopiques du pancréas, dans le diabète artificiel du chien et dans le diabète naturel de l'homme, telles que les ont magistralement

exposées MM. Lemoine et Lannois, d'après quatre séries d'observations concordantes.

Je n'ai donc pu que mettre la question au point, pour donner aux cliniciens une vue d'ensemble sur nos connaissances actuelles touchant le pancréas et le diabète pancréatique. Dans quelques mois cette étude sera forcément incomplète, car je sais que de bons ouvriers travaillent scientifiquement cette question importante dans de nouvelles et ingénieuses expériences, qui seront publiées après les vacances.

Je n'en ai pas moins cru faire œuvre utile, en concentrant en un seul volume, des travaux épars dans des revues, des comptes-rendus, des journaux scientifiques ou médicaux, trop nombreux pour être facilement abordables à tous ceux que cette grande question médicale doit intéresser. Je remercie cordialement MM. Lépine, Gley, Lancereaux, Bucquoy, Straus et Rendu, pour la grande bienveillance qu'ils ont bien voulu me témoigner, afin de me faciliter l'accomplissement de ce travail.

## HISTOIRE

Aulus Cornelius Celsus, auteur du siècle d'Auguste, écrivit un livre de valeur intitulé *De re medica*, qui, nous est heureusement parvenu. C'est un résumé de tout ce qui a été fait de remarquable en médecine et en chirurgie, depuis Hippocrate jusqu'au règne d'Auguste, c'est-à-dire jusqu'au seuil de l'ère chrétienne. Or, Celse y mentionne déjà une maladie sous le nom de *urinx nimia profusio*, l'un de ses principaux symptômes. C'est l'équivalent exact de notre mot *polyurie*. On a encore nommé cette maladie *tabes urinialis*, *tabes diuretica*, et enfin *diabetes*. Mais il n'est jamais question de sucre urinaire dans l'antiquité gréco-romaine. Les anciens médecins hindous auraient connu le diabète sucré sous le nom de *madhu-mêhâ*, urine mielleuse.

En Europe, au xvi<sup>e</sup> siècle, un médecin vénitien, Vittorio Trincavella, raconte que les parents d'un de ses malades goûtèrent les urines du patient, et les trouvèrent du même goût que la tisane, c'est-à-dire probablement sucrées.

Vers 1500, Paracelse reconnaît que le sang du diabétique renferme un *produit salin anormal*, qui agissant sur les reins, produit la polyurie. L'évaporation de l'urine laisse déposer abondamment ce sel, pour lui inconnu.

Van Helmont et Sylvius parlent aussi de l'altération du sang par un *sel inconnu*, qu'ils disent volatil.

En 1674, *Th. Willis* fut le premier médecin européen qui trouva réellement du sucre dans l'urine de quelques diabétiques. Il distingua nettement le *diabetes mellitus* ou *anglicus* et le *diabetes insipidus*, et fit de la maladie un *sanguinis deliquium*.

Depuis 1838, *R. Willis* et ses successeurs démontrèrent l'existence de deux espèces de diabète insipide, l'*azoturie* et l'*hydrurie*. On en a trouvé d'autres espèces plus récemment.

Plus tard, *Richard Mead* place le siège de la maladie, non plus dans les reins, comme les médecins précédents, mais dans le foie.

Ce ne fut que depuis 1775 que *Pool* et *Dobson*, puis *Cowley* en 1778 et *P. Frank* en 1791, démontrèrent chimiquement l'existence du sucre dans l'urine de certains diabétiques.

En 1797, *John Rolls* fut le premier qui essaya de comprendre la pathogénie du diabète sucré. Sa monographie contient en germe bon nombre des théories postérieures.

En 1803, *Nicolas* et *Gueudeville* montrèrent que le sucre du diabète n'est pas le sucre ordinaire, mais un sucre particulier encore inconnu.

En 1827, *Tiedemann* et *Gmelin* trouvèrent du sucre dans les intestins et dans le chyle d'animaux sains, nourris de féculents. Les physiologistes démontrèrent alors la

transformation des amylacés en sucre dans le tube digestif.

En 1835, Ambrosiani, chimiste de Milan, trouva du sucre dans *du sang* extrait des veines d'un diabétique. Mac Grégor confirma ce résultat en 1837.

En 1839, Bouchardat trouva du sucre dans le sang d'un diabétique, 2 heures après son repas.

En 1847, Magendie démontra que chez l'animal sain, le sang renferme toujours du sucre après la digestion, et que ce sucre provient de la digestion normale des féculents.

Enfin, les chimistes modernes reconnaissent que ce sucre est de la *glycose* (1) chez le diabétique et chez l'homme sain.

En 1848, le célèbre mémoire de Claude Bernard « *Sur une nouvelle fonction du foie* » la *glycogénie*, prouve que la *glycose est un des principes constitutifs de l'organisme*, et qu'elle se produit dans le foie ; la *glycosurie n'est donc qu'un trouble de nutrition*.

Dès lors, le diabète sucré confirmé est caractérisé par 5 signes d'évidence : *polyurie, glycosurie, polydipsie, poly-*

1. En qualité d'ancien linguiste, j'ai le droit de remarquer que ce mot doit toujours être au *féminin*, ayant une terminaison gréco-latine féminine, et qu'il faut toujours l'écrire par *y*, seul correspondant latin de l'ypsilon grec. Du reste, la vraie graphie *glycose* est seule d'accord avec les mots apparentés ou dérivés, comme glycémie, glycogène, glycosurie, glycolyse.

*phagie, autophagie*, comme le formula nettement M. Jaccoud.

Nous ne pouvons que citer parmi les auteurs récents, Jaccoud, Bouchard, Lécorché, Bouchardat, Küssmaul, Blau, Cantani, etc., et nous passons de suite aux travaux expérimentaux faits sur le *diabète pancréatique*, pour étudier sa pathogénie.

De 1849 à 1852, Frérichs, Lenz, Bidder et Schmidt, croyant encore que le pancréas ne possède *qu'un canal excréteur*, lient ce canal et ne peuvent empêcher le suc pancréatique de se déverser dans l'intestin. Plus tard, même quand on connut mieux l'anatomie du pancréas, comme dans les expériences de Claude Bernard en 1856, de Pawlow en 1878, de Langendorff en 1879, etc., l'on ignorait que le pancréas exerce d'*autres fonctions* que l'élaboration de la triple pancréatine, simple suc digestif, fonctions sur lesquelles la ligature des canaux n'exerce aucune influence. L'on ne pouvait anéantir sûrement *toutes* les fonctions du pancréas que par son *ablation totale*. Or, longtemps on a cru cette ablation impossible.

Ce fut en 1682 et 1688, que Conrad Brunner osa le premier la tenter. Les chiens qu'il opéra vécurent longtemps, sans présenter aucun trouble de nutrition, car il n'avait pu enlever *qu'une partie* de la glande.

En 1856, Cl. Bernard crut aussi l'ablation complète impossible chez les chiens. C'est pourquoi il chercha à détruire le pancréas en y injectant de la *graisse* par les

canaux excréteurs. Il réussit à produire des troubles digestifs remarquables, surtout en ce qui concerne la résorption de la graisse. Les chiens opérés devinrent à la fois *très voraces et très maigres*. Cl. Bernard ne semble pas avoir étudié leur urine.

En 1858, Bérard et Collin extirpèrent plusieurs fois le pancréas, mais toujours *incomplètement*; ils ne purent produire les troubles constatés par Cl. Bernard.

En 1872, Schiff renouvela les expériences de notre grand physiologiste. Il chercha à détruire complètement la glande par des injections de *paraffine*, et ne put réussir à perturber les fonctions du pancréas.

En 1873, Klebs et Munk lièrent les canaux excréteurs, et extirpèrent la glande sur des chiens; ils n'observèrent jamais de glycosurie. Mais les animaux survécurent trop peu de temps, pour pouvoir rien conclure. Ces auteurs firent d'autres expériences et crurent devoir attribuer le diabète sucré de l'homme, dans les affections du pancréas, à des lésions du *plexus solaire*. Et de fait, en 1889, Lustig observa après l'extirpation du *plexus cœliaque*, de l'acétonurie et une *glycosurie passagère*, attribuables aux lésions du grand sympathique et du pneumo-gastrique.

En 1886, Finkler extirpa le pancréas, et ne put produire le diabète; l'extirpation était *incomplète*.

En 1888, Senn extirpa ou crut extirper complètement le pancréas; mais ses chiens moururent rapidement des suites de l'opération, de péritonite et de gangrène de l'intestin. Un seul survécut 9 jours. Il devint *vorace et mai-*

gre, et perdit 2 kilog. 500 de son poids. Senn ne semble pas non plus avoir examiné l'urine de ses chiens.

En 1888 encore, Martinotti essaya aussi d'extirper totalement le pancréas. Il conclut à la *possibilité* de cette ablation totale, et il ajoute : « Les chiens opérés n'éprouvent de troubles, ni dans leur santé générale, ni dans leurs fonctions digestives, ils peuvent même engraisser et augmenter de volume et de poids. » Voici l'explication de cette conclusion étonnante. Quand Martinotti sacrifia ses chiens, il trouva les résultats suivants :

Chez un chien qui survécut 34 jours, il était resté gros comme une châtaigne, de tissu pancréatique, muni d'un canal qui se déversait dans le duodénum. Chez un autre chien sacrifié le trente-unième jour, il y avait, au même endroit, gros comme une noix de pancréas. Chez un troisième chien sacrifié le douzième jour, on trouva un morceau de pancréas gros comme une lentille. Enfin, chez un quatrième chien sacrifié le dixième jour il n'y avait *pas trace de pancréas*. Or, ce fut justement ce chien seul qui éprouva de grands troubles digestifs, et qui devint très maigre.

L'on trouva, en outre, chez lui, une incarceration intestinale, et l'on crut y voir la cause des troubles de nutrition. D'où la conclusion de Martinotti. Il trouva aussi, qu'après l'ablation du pancréas, il se fait une prolifération considérable des figures de segmentation nucléaire, dans les glandes de Galeati. c'est-à-dire de Lieberkühn, et il crut que les fonctions du pancréas peuvent être

suppléées par la suractivité complémentaire de ces glandes. Martinotti ne dit pas non plus qu'il ait examiné l'urine des chiens opérés.

### Expériences récentes sur la physiologie du pancréas.

EXPÉRIENCES MÉRING ET MINKOWSKI.

Quel est le sens de la fonction du pancréas? Telle est la question que se posèrent d'abord MM. Von Mering et Minkowski, en 1889. Pour réussir, ils prirent les précautions suivantes, déjà recommandées par Martinotti : anesthésier l'animal, étancher le sang, éviter la gangrène du duodénum, et faire une antiseptie rigoureuse, chose difficile chez les animaux diabétisés, car ils guérissent mal de l'opération (*Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1890).

Après l'extirpation totale du pancréas, il se produisit toujours un véritable diabète sucré permanent, très grave, quand les chiens ne succombaient pas aux suites immédiates de l'opération. La glycosurie survenait 4, 6, 12 ou 24 heures après l'opération ; elle était maximale au bout de 24 ou de 28 heures, et pouvait s'élever alors de 5 à 11 pour 0/0, même avant que les animaux aient reçu des aliments. Au bout de 7 jours d'inanition, il y avait encore du sucre dans l'urine ; après un jeûne plus prolongé, la glycosurie allait diminuant peu à peu. Chez les chiens bien alimentés, la glycosurie était beaucoup plus consi-

dérable; ainsi un chien pesant 8 kilogrammes, bien nourri de viande et de pain, élimina longtemps 70 à 80 grammes de sucre par jour. Ce sucre était une glycose fermentescible et dextrogire. Le polarimètre et la liqueur de Fehling permirent d'affirmer qu'il y avait à peine des traces d'autres espèces de sucre.

Les autres symptômes furent ceux du diabète sucré grave de l'homme. Ce fut d'abord une *énorme voracité* et une *énorme soif*, toutes deux inextinguibles. Les animaux opérés engloutissaient jusqu'à leurs propres excréments, du reste encore riches en aliments non digérés.

La *polyurie* correspondait à la quantité de l'eau ingérée. Ainsi, un chien pesant 7 kilogrammes, émettait par jour 1000 à 1200 cc. d'urine, un autre pesant 10 kilogrammes, 1600 à 1700. Quand on limitait l'ingestion d'eau, on limitait aussi la polyurie. Malgré l'absorption d'une nourriture surabondante, les animaux devinrent bientôt extraordinairement amaigris et affaiblis. Au bout de trois semaines ils pouvaient à peine marcher.

Dans certains cas, l'urine contenait, outre la glycose, de grandes quantités d'acétone d'acide acétique et d'acide oxybutyrique, c'est-à-dire les mêmes substances qu'on trouve si souvent dans l'urine, dans les cas de diabète sucré grave chez l'homme.

La *glycémie* se trouva notablement augmentée. Dans un cas elle fut, au sixième jour, de 0,3 pour 100 avec une glycosurie de 7,1 pour 100; dans un autre cas, au

vingt-septième jour, elle fut de 0,46 pour 100, avec une glycosurie de 7,5 pour 100.

La richesse des organes en *glycogène* tomba bientôt à néant. Chez le chien sacrifié au sixième jour, chien nourri de viande et de lait, le foie n'en avait qu'une quantité impondérable ; les muscles en contenaient encore 0,248 pour 100. Chez le chien sacrifié au vingt-septième jour et nourri de même, on ne put trouver que des traces de *glycogène*, dans les muscles comme au foie.

La diabète dura *jusqu'à la mort* des animaux opérés. A la nécropsie on constata régulièrement l'absence totale de pancréas ; il n'y avait pas de lésions dans le voisinage. Le foie était très gras ; la graisse comportait 30 à 40 pour 100 de toute sa substance, à l'état frais.

Le diabète consécutif à l'extirpation totale du pancréas est-il la conséquence *directe* de l'abolition de sa fonction ? D'autres lésions causées par l'opération sont-elles la cause dernière du diabète sucré, par exemple les lésions du *plexus solaire* ? se demandèrent les opérateurs. Les faits répondent clairement. En effet, le mode opératoire consistait surtout dans l'énucléation du pancréas hors de sa gaine péritonéale et dans sa séparation d'avec l'intestin. En outre, la nécropsie prouvait l'intégrité du *plexus solaire*. Pour rendre la preuve éclatante, les physiologistes enlevèrent, dans une expérience expresse, toute la partie du mésentère située au-devant du pancréas, et ce dernier ne resta en rapport qu'avec le duodénum : le chien n'eut pas le diabète. Dans deux autres cas, ils mi-

rent des ligatures doubles sur les canaux excréteurs du pancréas ; ils l'éloignèrent du duodénum, et il ne resta en rapport qu'avec le mésentère : les *animaux n'eurent pas le diabète*. L'un d'eux fut sacrifié au bout de 6 semaines ; la glande était dans un état d'atrophie assez avancé. L'autre fut épargné ; sa nutrition n'est pas troublée, et sa santé semble excellente.

Les extirpations *partielles* furent encore plus probantes s'il est possible. A chaque animal les opérateurs enlevèrent une partie différente du pancréas. L'ablation était partielle pour chaque animal, la somme de ces ablations faisait une ablation totale pour tous. Les lésions collatérales auraient dû être assez importantes pour être remarquées. Résultat : jamais il n'y eut trace d'une glycosurie même passagère. Il fallut faire l'ablation totale chez le même chien pour provoquer le diabète.

Les expériences du laboratoire de Heidenhain avaient appris que la ligature de tous les canaux excréteurs du pancréas cause l'atrophie de cette glande.

Les expérimentateurs refirent ces ligatures ; ils constatèrent que le diabète sucré ne se développe pas parallèlement à cette atrophie. Du reste, les expériences de Pawlow ont démontré que les fonctions du pancréas persistent, même avec une atrophie assez avancée. Du moins, Pawlow réussit, chez un lapin, 30 jours après la ligature des canaux, à recueillir un suc complètement normal. Il est possible que le diabète sucré finisse par survenir, si l'expérience dure assez longtemps pour que

l'atrophie, devenant totale, corresponde à l'extirpation totale.

*Conclusion.* — Donc le diabète sucré provient directement de l'extirpation totale du pancréas.

Comment expliquer ce fait ? Depuis longtemps on a établi un rapport de cause à effet, entre les affections du pancréas et le diabète sucré, chez l'homme. Ainsi ont fait Bouchardat, Lancereaux, Popper, Lapierre, Baumel, etc. Pour ces auteurs, il s'agit surtout d'un trouble dans la sécrétion du pancréas, soit par l'absence d'une transformation nécessaire des aliments, soit par l'action du suc pancréatique sur l'échange de la glycose dans les tissus. Or, d'après les expériences ci-dessus, la cause du diabète n'est pas l'absence du suc pancréatique dans l'intestin, car le diabète survient, même quand l'intestin est complètement vide, faute d'aliments. Il ne s'agit donc pas d'un manque d'action sur les ingesta, mais d'un *trouble profond* que l'extirpation totale du pancréas exerce sur l'échange nutritif des substances, dans l'intimité des tissus.

De quelle nature est ce trouble ? De deux choses l'une, répondent les physiologistes de Strasbourg : ou bien il s'accumule dans l'organisme une *substance anormale*, ou bien une *fonction normale* fait défaut. Ou il se forme un corps agissant comme ferment ou comme toxique, et c'est la rétention de ce corps qui chasse le sucre ; ou il existe une *fonction pancréatique* qui règle l'emploi du sucre dans l'organisme, et dont l'absence cause le diabète sucré. Pour juger la valeur de la première hypothèse, MM. Mé-

ring et Minkowski firent passer directement, de l'artère crurale d'un chien qui, 26 jours après l'opération, présentait 7, 5 0/0 de glycose dans l'urine, du sang dans la veine crurale d'un chien plus petit. Or, ce dernier ne devint pas diabétique, il n'y eut même pas de glycosurie passagère. Mais ce n'était qu'une preuve négative. Le second chien avait un pancréas normal, et la substance active supposée introduite par la transfusion, pouvait être expulsée immédiatement par ce pancréas (1). Si les opérateurs avaient fait l'expérience inverse ils auraient probablement vu diminuer ou cesser la glycosurie. Nous verrons plus tard pourquoi. Voici une preuve positive. Il n'y a rétention d'aucune substance, car on n'a jamais réussi à produire le diabète sucré, ni par la ligature des canaux excréteurs, ni par l'extirpation de toute la partie du pancréas située autour de ces canaux. Donc le diabète consécutif à l'extirpation totale, ne peut résulter que de l'absence d'une fonction du pancréas nécessaire à l'utilisation du sucre dans l'organisme ; donc il s'agit bien d'une *fonction spéciale*, encore inconnue.

Quelle est la *nature* de cette fonction spéciale ? Quelle est sa *signification* pour la transformation des hydrates de carbone, et pour la réalisation du diabète sucré ? Le premier problème à résoudre est celui-ci : La fonction inconnue est-elle une propriété spécifique du pancréas ?

1. Si les opérateurs avaient fait l'expérience inverse, ils auraient probablement vu cesser ou diminuer la glycosurie. Nous verrons plus tard pourquoi.

Appartient-elle aussi à d'autres organes ? L'utilisation du sucre n'est-elle qu'entravée ? Est-elle anéantie ?

Si cette fonction appartenait au pancréas seul, le suc introduit, et peut-être aussi le sucre formé dans l'organisme, devait passer totalement dans l'urine.

En outre, les causes qui, indépendamment du sucre alimentaire, peuvent influencer sur l'intensité de l'expulsion du sucre, chez le diabétique, restent sans influence sur la quantité de sucre expulsé, après l'extirpation totale du pancréas. Il résulte d'expériences spéciales que la plus grande partie de la glycose introduite s'élimine rapidement dans l'urine. Dans une autre expérience le chien élimina exactement les 15 grammes de glycose chimiquement pure qu'on lui avait fait absorber, et cela sans augmentation d'urée dans l'urine. Un jour, on observa une augmentation correspondante d'azoturie et de glycosurie. Dans une troisième expérience faite sur un animal à jeun, l'on donna à l'animal 20 grammes de glycose et l'on récolta 19 grammes d'urée, en augmentation sur l'urée précédemment émise.

L'amidon ordinaire passe en grande partie intact dans les fèces ; l'amidon soluble et la dextrine augmentent l'élimination de la glycose, sans qu'il y ait trace d'autre sucre. Dans un cas de carcinome ulcéreux de l'estomac, situé près du pylore, et accompagné de deux gros ganglions cancéreux placés, l'un à la tête, l'autre à la queue du pancréas, Van Acker en trouva de la maltose et un polysaccharate indéterminé.

Quant au sucre formé de l'albumine dans la diète carnée exclusive, les expérimentateurs trouvèrent  $\frac{3}{2}$ , rapport presque constant du sucre à l'urée. Chez l'animal à jeun, la quantité de sucre augmente plus rapidement que la quantité d'urée. Il ne faudrait pas en conclure qu'une partie du sucre formé dans l'organisme puisse être modifiée sans la coopération du pancréas.

Le diabète n'est pas la seule conséquence de l'extirpation totale du pancréas.

Cette opération exerce une grande influence sur la résorption de la graisse et sur l'usure de l'albumine dans l'intestin. Ainsi, les chiens privés de pancréas, chassent dans les fèces une grande quantité de graisse non digérée. Les nombreuses fibres musculaires trouvées aussi dans les fèces prouvent que la digestion intestinale de l'albumine est très entravée. Ici encore, il faudrait faire des analyses quantitatives.

Tel est l'ensemble des travaux de MM. Von Méring et Minkowski ; telle est l'histoire de l'importante découverte du véritable diabète sucré, produit par l'extirpation totale du pancréas. *C'est sur ces travaux que vont édifier d'autres expérimentateurs.*

En 1889, M. Nicola de Dominicis a également réussi à extirper le pancréas chez le chien, mais il a dû opérer dans des conditions défavorables, car ses résultats contredisent ceux des deux physiologistes de Strasbourg.

En octobre 1889, M. Lépine a confirmé, par ses expériences, le fait de la glycosurie consécutive à l'extir-

pation totale du pancréas, mais ses animaux sont morts rapidement, sauf un seul, qui a survécu douze jours. Il a continué ses expériences ; nous les verrons plus tard.

En juillet 1890, M. Rémond, de Metz, a fait quelques extirpations du pancréas, mais sans succès.

#### EXPÉRIENCES HÉDON.

En 1890, M. Hédon, de Montpellier, étudie la question du diabète expérimental. M. Hédon a fait 23 expériences d'extirpation totale du pancréas. Les dix premières furent trop rapidement mortelles, pour permettre des conclusions sur le diabète consécutif.

Depuis le mois de juin tous les chiens ont survécu, grâce à une modification apportée au manuel opératoire. Cette modification consiste à faire l'extirpation en deux fois : la première fois, on lie le canal accessoire, on injecte de la paraffine par le canal de Wirsung, et l'on enlève la portion verticale du pancréas, opération inoffensive. L'animal guérit en huit jours.

Au bout de 8 à 15 jours, on enlève la portion horizontale, la tête. On trouve alors le pancréas dur, sclérosé, avec des lobules saillants, atrophié du tiers ou même des deux tiers. Les chiens peuvent survivre quinze jours, un, deux et même trois mois. Ils ne meurent plus de l'opération, mais du diabète qu'elle a provoqué. La cicatrisation se fait bien dans le diabète faible, elle se fait mal dans le

diabète intense. L'injection préalable de paraffine permet à la circulation supplémentaire de l'intestin de s'établir ; sans cette injection l'irrigation sanguine est arrêtée, et l'animal totalement privé de pancréas périt.

De Dominici et Cantani affirment que le diabète sucré consécutif à l'ablation des pancréas n'est ni constant ni durable. M. Hédon affirme avec Méring et Minkowski que, dans l'extirpation *réellement totale*, le diabète est constant et durable. Chez les chiens de M. Hédon la glycosurie était considérable dès le lendemain ou le surlendemain de l'opération. La proportion de sucre montait rapidement à 5 pour 100. En même temps l'azoturie devenait intense. En rapportant les poids du sucre et de l'urée au volume d'urine excrétée en 24 heures, on observait des chiffres très élevés.

Ainsi un chien de 15 kilogrammes, nourri de viande et de pain, a rendu un jour 1700 cc. d'urine avec 113 grammes de sucre et 61 grammes d'urée. Après avoir présenté un maximum, la glycosurie décroît jusqu'à la mort ; deux ou trois jours avant la mort, elle disparaît.

Les animaux opérés présentent les autres symptômes du diabète : polyphagie, polydipsie, polyurie et autophagie. Très voraces, ils dévorent trois et quatre fois plus qu'à l'état normal ; très altérés, ils boivent très fréquemment et avec avidité, et cependant ils dépérissent très rapidement. Ainsi un chien de 15 kilogrammes a perdu 1 kg. 500 en huit jours. Un autre, pesant 12 kilogrammes a perdu 2 kilogrammes en quinze jours. Cet amaigrissement

peut provenir de deux causes : absence du suc pancréatique ou diabète, surtout diabète, car si l'on injecte la paraffine et si l'on n'enlève que la tête du pancréas, il n'y a pas diabète, et l'amaigrissement est beaucoup moins rapide. Dans l'extirpation totale avec diabète on observe parallèlement l'amaigrissement, l'atrophie musculaire, la perte progressive des forces.

Le rapport moyen du sucre à l'urée se rapproche de  $3/2$ , le chiffre de Mering et Minkowski, soit, par exemple, 156 grammes de sucre pour 100 d'urée. Quand on nourrit l'animal de pain seulement, le rapport moyen est plus élevé ; il est d'environ  $7/2$  ; le sucre a augmenté beaucoup, non l'urée. Ainsi, pour une chienne de 15 kilogrammes privée de pancréas depuis trois jours, et mangeant 600 grammes de pain par jour, l'on a trouvé successivement par 24 heures : 395, 466, 326, 246 de sucre pour 100 d'urée. Quand on fait ingérer du sucre, ce sucre passe très rapidement dans l'urine. Ainsi un chien de 11 kilogrammes, diabétique depuis 5 jours, après avoir présenté un maximum de 36 grammes de sucre pour 12 d'urée en 24 heures c'est à dire 300 pour 100, rendit les quatre jours suivants : 196, 184, 83, 80 grammes de sucre pour 100 d'urée. La glycosurie était donc en décroissance. On donna alors à l'animal 30 grammes de glycose pendant 24 heures, et l'on récolta, les cinq jours suivants : 224, 180, 207, 160, 62. Il mourut le huitième jour. Ainsi, dès le lendemain de l'ingestion du sucre, la quantité de glycose dans l'urine fut telle, qu'on pouvait admettre qu'elle contenait

déjà tout le sucre absorbé. La glycosurie resta très élevée les jours suivants. L'urée augmenta peu d'abord, mais le cinquième et le sixième jour, alors que la glycosurie cessait, elle augmenta beaucoup. Donc, probablement, conclut M. Hédon, l'ingestion du sucre amène une désassimilation plus grande des tissus, elle active les transformations des substances qui peuvent donner le sucre et l'urée.

Comme d'autres expérimentateurs, M. Hédon trouva aussi de l'acétone et de l'acide oxybutyrique dans l'urine. Il trouva, en outre, que la proportion de sucre dans le sang, était très élevée. Il nota l'absence de glycogène dans le foie et dans les muscles, comme l'avait déjà noté M. Von Mering.

*Conclusion.* — Donc l'extirpation totale du pancréas produit toujours un diabète durable, analogue au diabète maigre ou consomptif de l'homme. C'est exactement ce qu'avaient déjà conclu MM. Mering et Minkowski.

La glycosurie est constante jusqu'aux jours qui précèdent immédiatement la mort ; cependant M. Hédon a constaté un fait étrange de glycosurie *intermittente* dont il donne le détail, d'accord en ce cas unique, avec de Dominicis et avec Cantani. La glycosurie survint aussitôt après l'opération, cessa au bout de seize jours, reprit un mois plus tard, et persista jusqu'à la mort, qui n'eut lieu que trois mois après l'opération. M. Hédon a cherché alors en vain à reproduire ce cas. Il réussit plus tard.

Il fit subir à un chien l'extirpation du pancréas, le

trente-huitième jour après l'injection de paraffine. L'animal pesait alors 37 kilogs ; il guérit parfaitement en huit jours. Pendant vingt et un jours, pas de sucre dans l'urine. Le chien devient polyphage et azoturique. Le seizième jour, on lui donne 30 grammes de glycose, sans provoquer la glycosurie, mais elle apparaît spontanément le vingt-deuxième jour après l'extirpation. C'est un diabète sucré aigu, avec des alternatives d'exacerbations, de rémissions et même d'absences complètes de symptômes, ce diabète est tout différent des diabètes chroniques des autres observations. Mais la quantité d'urée resta toujours très forte ; elle s'accrut même beaucoup pendant une des périodes où la glycosurie diminuait. La maladie finit ainsi par revêtir la forme chronique du vrai diabète sucré. Il résulte des faits analogues, qu'on ne peut trouver, dans les variations du régime alimentaire, les causes des variations de la glycosurie. Dans ces deux observations de glycosurie intermittente, y a-t-il une relation entre les faits constatés et l'évolution très lente du diabète ? On ne peut répondre qu'après avoir réalisé les mêmes conditions opératoires dans une série de nouvelles expériences.

Jamais la glycosurie n'est encore apparue à la suite de simples injections de paraffine. Même au bout de vingt et un jours, alors que le tissu conjonctif enserrait acini et cellules, les cellules montraient encore nettement leurs noyaux ; elles existaient donc encore comme structure et comme fonction.

M. Hédon refit l'expérience de Mering et Minkowski

pour prouver que la présence d'un petit fragment de glande suffisait pour empêcher le diabète, et il arriva au même résultat. Pour faire l'expérience inverse, il enleva en fin le fragment respecté, le 26 juillet, à 3 h. 5, *sans léser les vaisseaux spléniques*. Le fragment pesait 6 grammes; il était très sclérosé, mais les cellules glandulaires n'étaient pas encore très altérées. Or, à 3 heures du matin, il y avait déjà une glycosurie très nette; à 2 heures, il y avait 31 gr. 2 pour 1000 de sucre dans l'urine. Le diabète dura jusqu'à la veille de la mort qui survint le 3 août. Comment un fragment de 6 grammes peut-il suppléer la glande entière? C'est ce qui arrive pour la glande thyroïde; un fragment respecté empêche la cachexie strumiprive, l'extirpation totale produit cette cachexie. Nous verrons plus tard pourquoi.

C'est la *suppression d'une fonction* du pancréas qui cause le diabète, pour M. Hédon comme pour MM. Mering et Minkowski. Et cependant MM. Arnaud et Butte annoncèrent (*Soc. de biologie*, février 1890), qu'ils obtenaient la glycosurie en liant la plupart des branches du tronc coeliaque, sauf l'artère hépatique. Ils produisirent la congestion du foie, mais il ne survint une faible glycosurie que trois mois après le début de l'expérience. Ce n'était donc pas le vrai diabète; or, c'est le diabète mortel qui résulte de l'ablation totale du pancréas; c'est donc bien cette ablation totale qui est la *cause directe* du diabète.

Nous l'avons déjà dit, Lustig a obtenu la glycosurie par des *lésions du plexus solaire*. Mais cette glycosurie

n'était que *passagère*, ce n'était pas le vrai diabète. En outre, il faut bien remarquer que le plexus solaire *n'est pas directement touché* dans les ablations du pancréas. S'il l'était, ce serait aussi bien dans les ablations partielles que dans les ablations totales ; pourquoi n'y a-t-il donc diabète que dans les ablations totales ?

Le diabète consécutif à l'extirpation totale du pancréas, est donc bien sous la dépendance *immédiate* de la suppression des fonctions de cette glande. M. Baumel, de Montpellier, a même soutenu que la cause du diabète est *univoque*, et relève toujours et dans tous les cas, d'une lésion pancréatique. Il a été jusqu'à affirmer que toutes les formes du diabète dépendent d'une altération du pancréas, « parfois macroscopique, souvent microscopique, d'autres fois simplement dynamique, » par actions nerveuses ou par troubles de la circulation. Sans discuter cette opinion, M. Hédon fait remarquer que c'est la forme *maigre* que l'on obtient constamment par l'extirpation du pancréas.

Quelle est donc la *fonction* dont la suppression causerait le diabète ? En procédant par élimination, M. Hédon arrive à penser qu'il s'agit d'une fonction indépendante de la sécrétion du suc pancréatique ; il dit textuellement : « C'est par ses *relations vasculaires* que la glande peut exercer cette fonction ; il n'y a pas à faire intervenir ses connexions avec l'intestin. »

Quelle est la *nature* de cette fonction ? Pour M. Hédon, il existe deux hypothèses principales, qu'on doit vérifier

par l'expérimentation. Elles diffèrent suivant l'idée qu'on se fait du diabète. Si on le croit dû à un *défaut de destruction du sucre*, sécrété comme à l'état normal, on peut supposer avec M. Lépine, de Lyon, que le pancréas déverse constamment dans les vaisseaux, un *ferment glycolytique*, d'où l'*hyperglycémie*, par extirpation complète de la glande. Inversement, si l'on admet une *augmentation dans la production du sucre*, on peut supposer que l'hyperglycémie résulte de la transformation exagérée des substances formatrices de la glycose, et de la désassimilation plus active des tissus. Ce trouble de nutrition serait dû à la *rétenion* dans l'organisme d'une *substance nuisible* normalement détruite dans le pancréas; de là une perturbation profonde dans les échanges nutritifs, au niveau des tissus. M. Hédon préfère la seconde hypothèse. Nous verrons plus tard comment M. Lépine lui a répondu.

En 1890, M. Hédon avait donc extirpé totalement le pancréas et produit le diabète sucré. Le 6 avril 1891, il annonça les faits suivants à l'Académie des Sciences. Il avait injecté de la paraffine dans le canal de Wirsung, comme le conseillait Schiff, opération moins mortelle que l'injection de graisse que pratiquait Cl. Bernard, puis il extirpa la portion verticale du pancréas, et annula ainsi presque complètement sa fonction. Le tissu de la partie injectée se sclérosa, et les acini s'altérèrent en quelques jours. Mais la paraffine s'écoula rapidement dans l'intestin, malgré la ligature du canal de Wirsung, par les canaux accessoires. Il résulta de ces altérations des trou-

bles profonds de nutrition, troubles digestifs passagers (décrits par Cl. Bernard), polyphagie, grand amaigrissement, polyurie, azoturie, et même parfois, une glycosurie fugitive, 8 à 10 jours après l'opération avec un maximum de 12 grammes de sucre pour 1000 pendant 4 jours. La perte de poids fut très rapide; elle atteignit parfois 2 kilogrammes en moins de 15 jours, malgré la suralimentation et la grande voracité des animaux en expérience.

Ces symptômes étaient intenses quand le suc pancréatique ne pouvait arriver dans l'intestin, faibles quand les matières fécales reprenaient leur aspect normal. Et cependant, il y avait une certaine indépendance entre les troubles digestifs et les altérations de la nutrition, et l'on peut rattacher ces troubles à une autre cause. En effet, chez un chien pesant 19 kilogrammes, tous ces symptômes survécurent aux troubles digestifs, sauf la glycosurie, qui ne dura que 3 jours. Le vingt-huitième jour l'animal ne pesait plus que 15 kilogr. 550; il était d'une maigreur squelettale, et d'une voracité supérieure même à celle des chiens complètement privés de pancréas. On le fit augmenter légèrement de poids, en lui donnant 1 kilogramme de viande et 1 kilogramme de pain par jour, cette grande perturbation nutritive ne paraissait pas due à des troubles digestifs; les matières fécales étaient redevenues normales depuis longtemps. Les graisses et les féculents donnés avec intention n'apparaissaient pas dans les fèces. L'azote total des aliments fut dosé par la méthode de Kjeldahl. La digestion de l'azote était excellente,

96 pour 100 était résorbé dans l'intestin. L'azote quotidien comportait : aliments 38 grammes, fèces 1,52 ; urine : quantité 840 centimètres cubes, urée 62,22, azote total 30,18. Cette forte azoturie paraissait provenir du manque d'utilisation de l'azote par les tissus. L'animal ne varia pas de poids ; sa nourriture équivalait à sa ration d'entretien.

Or, tels sont précisément les symptômes du *diabète insipide azoté*, à forme consomptive. Il reste cependant un point obscur. La grande azoturie semble aussi provenir d'une *polyphagie azotée*. Mais en diminuant la ration alimentaire on diminuait la quantité d'urée dans l'urine, et il y avait consommation ; quels rapports reliaient donc l'azoturie et la consommation ?

Pour résoudre cette question, M. Hédon fit les expériences suivantes, en s'appuyant sur les travaux de M. Bouchard. Chez un premier chien, on injecta de la paraffine dans le canal pancréatique, et quand le traumatisme fut guéri, on le fit jeûner 12 jours. Au quatrième jour de jeûne, le chien pesait 18 kilog. 800 ; il perdit ensuite par jour, 32, 33 par kilogramme d'animal, et excréta par jour 27 grammes d'urée. Cette quantité augmenta beaucoup du septième au dixième jour ; le huitième jour, il excréta 37, 2 d'urée en 24 heures, chiffre maximal. Le neuvième et le dixième jour l'azoturie fut de 37,1 et de 35,1 d'urée ; elle était encore de 18 grammes le onzième jour ; elle tomba brusquement à 1,3 le douzième jour, mais l'animal était complètement usé par la

consomption; il survécut encore 5 jours. Chez un deuxième chien *normal*, pesant 15 kilog. 400, qui dut jeûner en même temps que le premier *injecté*, la perte de poids fut, d'environ 26,31 par jour et par kilogramme d'animal. La quantité d'urée excrétée baissa rapidement: le huitième jour, elle n'était que de 5,8; elle ne fut, en moyenne que de 5,9 en 24 heures.

Le but de M. Hédon était de suivre jour par jour l'évolution de la maladie expérimentale, pour agir ensuite sur les animaux diabétiques. Pour que les expériences soient concluantes il faut les instituer *après la guérison complète* de la plaie opératoire. L'opérateur y parvint en provoquant la *sclérose* du pancréas, par une injection de paraffine dans le canal de Wirsung, comme nous l'avons déjà dit, ce qui permet ensuite de réaliser l'*extirpation totale* de la glande, sans danger de mort pour les animaux. M. Hédon obtint ainsi des résultats différents de ceux de Schiff, qui avait préconisé cette méthode. Sur 30 chiens injectés, 4 seulement sont morts, et encore uniquement parce que la paraffine avait été portée à une température trop élevée.

Voici le compte-rendu des étranges résultats trouvés par Schiff, et résumés par M. Straus, dans la *Revue des Sciences médicales de M. Hayem*, en 1873.

« Les chiens adultes dans le pancréas desquels Schiff injecta de 16 à 27 grammes de paraffine, guérirent parfaitement sans présenter d'amaigrissement ni de voracité exceptionnels; les fèces ne présentaient pas de graisse

en plus grande proportion qu'à l'état normal, même avec une alimentation très riche en graisse. Néanmoins à l'autopsie, on constatait toujours la destruction de l'épithélium glandulaire; le tissu de l'organe était même réduit dans beaucoup de cas, à un simple cordon fibreux, renfermant des granulations de paraffine; chez les animaux adultes comme chez les nouveau-nés, le pancréas peut donc être détruit, sans que la digestion soit notablement affectée. »

Au contraire, dans la plupart des expériences de M. Hédon, on pouvait noter des troubles de la digestion et de la nutrition très accentués. Ces différences proviennent de la diversité des conditions des expériences : quantité, température, obturation du canal accessoire, et surtout, dans ce cas particulier, de ce que M. Hédon extirpait la portion verticale du pancréas, après avoir lancé l'injection, par le canal de Wirsung, dans la partie horizontale, ce qui assurait la lésion complète du pancréas, et diminuait d'autant la fonction pancréatique. Les effets provenaient cependant toujours de l'injection, car la simple ablation de la portion verticale ne trouble pas la fonction, la portion horizontale suffisant à l'assurer.

L'injection de paraffine détermine la *sclérose* du pancréas. En effet, si l'on enlève la glande 8 à 15 jours après l'injection, on la trouve atrophiée, très dure et bosselée par la saillie de ses lobules. L'examen *microscopique* démontre que l'épaississement du tissu conjonctif se fait surtout autour des *conduits excréteurs*, parfois la sclérose

gagne même les espaces interacineux. La lésion des acini est variable comme étendue. On observe surtout une altération profonde de l'élément *glandulaire*, consistant soit en une prolifération, soit en une dégénérescence des cellules épithéliales. Parfois même la glande est convertie en tissu fibreux, et les cellules glandulaires ont presque totalement disparu.

Cl. Bernard trouva une fois, après une injection de graisse, une atrophie si prononcée, qu'il ne restait que les conduits excréteurs, dans la partie inférieure de la portion verticale; l'élément glandulaire était complètement atrophié.

Dans ces pancréas sclérosés, on ne trouve plus la paraffine dans les canaux injectés 15 et quelquefois 25 jours après l'injection; car elle s'élimine très rapidement.

Malgré les ligatures et la résection de la partie verticale du canal, ce canal se restaure rapidement, et la paraffine est chassée dans l'intestin. Si l'on n'enlève le pancréas que 30 à 40 jours après l'injection on voit que le tissu de la glande est souvent *redevenu normal*, après avoir certainement été sclérosé pendant quelque temps, comme les laparotomies exploratrices l'ont prouvé; (1) le suc pancréatique se déverse de nouveau dans l'intestin, comme s'il n'avait pas existé de lésion antérieure. Aussi les troubles de nutrition sont-ils passagers. M. Hédon ne les a

1. Était-ce une vraie sclérose, ou seulement une sclérose apparente, par simple condensation du tissu conjonctif?

trouvés aigus et persistants que dans un seul cas ; ils étaient indépendants des troubles digestifs.

Les *symptômes* qui dépendent de la sclérose du pancréas et de l'obstruction de ses canaux, sont, outre les troubles digestifs, un rapide amaigrissement, de la polyphagie, une azoturie très accentuée, et, dans quelques cas, une glycosurie légère et transitoire. On est tenté de rapprocher ces faits des symptômes du diabète insipide azoturique, surtout quand on voit apparaître la glycosurie pendant quelques jours ; comme cela peut se produire chez l'homme. Mais cette assimilation est sujette à discussion.

M. de Dominicis, puis MM. Reali et de Renzi, affirment avoir vu parfois tous les symptômes du diabète, moins la glycosurie, après l'extirpation totale du pancréas ; d'où ils concluent à un diabète insipide (Communication au Congrès médical de Berlin, 1890 ; *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1890). Mais quand l'extirpation est *réellement totale*, il y a toujours diabète avec glycosurie ; quand elle est *partielle*, il y a diabète sans glycosurie. Seulement on peut attribuer tous ces symptômes à des troubles de la digestion, relevant de l'absence du suc pancréatique dans l'intestin ; on devrait au moins indiquer comme *douteuse* l'assimilation avec le diabète insipide. Car, dans le diabète azoturique insipide à forme consomptive, l'amaigrissement, la polyphagie ne se rattache point à des troubles digestifs analogues à ceux qui proviennent de la suppression du pancréas ; ils dépen-

dent d'une modification profonde dans les actes intimes de la nutrition, quelle que soit, du reste, la nature de cette modification encore inconnue.

La polyphagie consécutive à l'extirpation du pancréas, pour si excessive qu'elle soit, peut bien n'être due qu'à l'insuffisance des transformations des aliments dans le tube digestif. Ainsi les expériences d'Abelmann, faites récemment sous la direction de Minkowski, et publiées à Dorpat, en 1890, sous le titre *Über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation*, nous apprennent qu'après l'extirpation incomplète du pancréas (la fonction digestive étant supprimée sans apparition de glycosurie) les éléments albuminoïdes, en particulier, ne sont résorbés en moyenne que dans la proportion de 54 0/0. Pour atténuer les résultats de la dénutrition qui résulterait de ces troubles digestifs, M. Hédon donne aux animaux opérés le quadruple et le quintuple de leur nourriture ordinaire. Les principes solides de l'urine et surtout l'urée augmentent sous cette influence.

Dans la séance du 24 mai 1891, M. E. Hédon a présenté à l'Académie des Sciences une note sur la production de la glycosurie et de l'azoturie, après l'extirpation totale du pancréas d'où résulte ce qui suit.

La glycosurie existe toujours chez le chien, à la suite de l'extirpation totale du pancréas, mais, dans quelques cas, la glycosurie peut disparaître complètement sans que l'animal cesse d'être diabétique. Ce fait n'est apparu jusqu'ici que chez des chiens qui n'avaient perdu leur

pancréas que longtemps après l'injection de paraffine dans les conduits excréteurs.

L'étude des courbes de la glycosurie et de l'azoturie, dressées par M. Hédon, lui fait distinguer *deux formes* à la maladie créée par l'ablation du pancréas.

A. — Une forme de diabète à marche *rapide*, dans laquelle l'élimination du sucre et de l'azote est excessive, et amène promptement une cachexie profonde, et la mort au bout de 15 à 30 jours.

La courbe de l'azoturie est parallèle, mais inférieure à celle de la glycosurie, et la glycosurie est le symptôme dominant. Ces courbes présentent deux périodes assez régulières, l'une d'ascension, l'autre de descente.

B. — Une forme de diabète à marche *lente*, l'animal ne succombe à la cachexie qu'au bout de plusieurs mois. La glycosurie est *intermittente*. Quand sa courbe s'abaisse, on peut voir celle de l'azoturie s'élever beaucoup. La glycosurie peut manquer totalement pendant de longues périodes, mais l'élimination de l'azote est toujours considérable. L'azoturie est donc le symptôme dominant; tous les symptômes du diabète persistent cependant, surtout la polydipsie et la polyurie.

Les chiffres suivants peuvent donner une idée de l'état de la nutrition azotée, chez un chien, le 64<sup>e</sup> jour après l'extirpation, alors que la glycosurie a complètement cessé depuis quelque temps. Le chien pèse 13 kilogr. 400; il mange par jour 1 kilogr. de muscles de cheval renfermant 34 gr. d'azote, et excrète en 6 jours l'urée totale

exprimée par ces chiffres; 51,3; 56,1; 54,3; 76,5; 72,8; 62,4. La digestion des matières albuminoïdes n'est pas très troublée; 93 0/0 d'azote sont résorbés dans l'intestin en moyenne, mais l'azoturie est considérable. L'urine renferme beaucoup d'urée et beaucoup de principes solides, surtout des phosphates. L'absence de glycosurie était indépendante des variations du régime alimentaire.

Pour savoir comment le sucre absorbé par l'intestin serait utilisé, les aliments reçurent un jour 30 grammes de glycose chimiquement pure. Le lendemain, l'urine contenait 11 gr. 2 de sucre, mais rien les jours suivants.

Donc, d'après la théorie Lépine, le sang *avait conservé* en grande partie son *pouvoir glycolytique* malgré l'extirpation totale du pancréas, ce qui indiquerait une suppléance évidente, si la théorie est juste; puis-je ajouter.

*Conclusions.* — 1° Le pancréas a une action très importante; comme glande vasculaire sanguine, sur les échanges nutritifs. 2° A la suite des lésions provoquées ou de l'extirpation, il se fait une grande dénutrition qui n'est pas attribuable exclusivement aux troubles digestifs. 3° La glycosurie et l'azoturie sont les deux symptômes principaux qui surviennent après l'extirpation totale. La glycosurie apparaît toujours fatalement, mais elle peut être intermittente; et cesser complètement; alors l'azoturie est le symptôme dominant; comme quand on ne provoque que la sclérose par une injection de paraffine. Donc la forme insipide peut alterner avec la forme sucrée dans le diabète lent. 4° Dans l'absence de glycosurie, le

sucré alimentaire est utilisé en grande partie; donc le pancréas peut être *suppléé* par d'autres organes.

#### EXPÉRIENCES GLEY.

Le 6 avril 1891, dans une note à l'Académie des Sciences de Paris, M. Gley constatait la justesse des conclusions de M. Hédon. Pour lui, le diabète de Mering et Minkowski ne doit pas être attribué à la suppression du pancréas, en tant que *servant à la digestion*, car la ligature des canaux excréteurs n'amène pas un trouble profond de la nutrition. Pourquoi ? Parce que le pancréas a une *double fonction*, il élabore des *ferments digestifs*; il apporte au sang des produits capables de *transformer les matériaux sucrés* de l'organisme. Jusqu'ici, le rôle de *glande vasculo-sanguine* attribué au pancréas n'était guère prouvé que par cette constatation de M. Lépine (que nous verrons plus loin) que le sang de la veine-porte perd plus de sucre *in vitro* que le sang artériel, non; comme il l'a publié dans les Comptes-rendus du 19 janvier 1891.

Or, M. Gley a obtenu *directement*, chez le chien, après la ligature des veines pancréatiques, le passage du sucre dans les urines. Dans ce but, il lia la veine splénique à son embouchure dans la veine-porte, ainsi que toutes les veines et vénules qui communiquent avec le mésentère ou avec l'estomac, ce qui trouble profondément la circulation du duodénum, et met l'animal en danger de mort; ou encore il lia toutes les veines pancréatiques à leur

confluent dans la veine splénique, procédé moins sûr. Quand il eut réussi à *supprimer toutes les voies veineuses*, alors trois fois sur 7 expériences, le sucre passa dans les urines. Dans un cas, la glycosurie ne dura que 24 heures ; dans deux autres cas le chien mourut dès le lendemain des ligatures. Or, dans un de ces cas, la quantité de glycose éliminée s'éleva à 12 grammes pour 1000. Donc il ne faut pas que la circulation veineuse du pancréas soit *complètement* supprimée pour que l'organe puisse agir sur les matières sucrées. Si cette circulation veineuse est nécessaire dans ce but, elle transporte donc, du pancréas dans le sang, un principe actif élaboré dans le pancréas, comme l'affirme M. Lépine.

Dans d'autres expériences, M. Gley chercha lui aussi à détruire le pancréas autrement que par l'extirpation, toujours très dangereuse pour l'animal, quoique M. Hédon ait fait connaître un bon procédé d'ablation totale en deux temps, le 1<sup>er</sup> janvier 1891, comme nous l'avons vu. M. Gley reprit les expériences de Cl. Bernard, qui avait obtenu les symptômes du diabète vrai, moins la glycosurie peut-être, qu'il n'avait pas cherchée. Il lia le conduit accessoire de la glande et injecta dans le canal de Wirsung un mélange d'huile d'olives et de glycérine, parties égales ; ou un mélange de carbonate de soude et de glycérine ; ou encore, soit de la gélatine, soit du suif fondu à 40°. Pour s'assurer que toute la glande était injectée, il employa de la *gélatine colorée* par le bleu C4B, ou du *suif coloré* par le violet 5B. C'est faute d'a-

voir pensé à prendre ces précautions que Cl. Bernard, Schiff et M. Hédon, ne furent jamais certains de détruire toute la glande par leurs injections. M. Gley détruisait au thermo-cautère la partie non injectée, et tout le pancréas se trouvait annulé. Il n'injectait jamais plus de 10 cc. de matières grasses, pour ne pas tuer les chiens. Dans un cas, il obtint la glycosurie, par un mélange, à parties égales, de 6 cc. d'huile d'olives et de glycérine, sur un chien de 7 kilogr. 300. La glycosurie survint *toujours* le lendemain de l'opération; il y avait de 25 à 30 de glycose pour 1000, chez des chiens pesant 10 à 14 kilogrammes. Ni en octobre 1890, ni en janvier 1891, époques de ses premières expériences, M. Hédon ne signala cette glycosurie, consécutive à l'injection des substances étrangères, mais il remarqua ce fait en avril 1891, d'accord ainsi avec M. Gley.

Mais la glycosurie ne fut que *transitoire*. Ces faits n'en prouvent pas moins, dans les cas où M. Gley ne fut pas obligé d'employer le thermo-cautère, que le diabète par *annulation complète* du pancréas *n'est pas dû* à des lésions nerveuses concomitantes, à celles du plexus solaire, par exemple, comme on aurait pu le croire.

Le 10 juin 1891, j'ai assisté à une expérience de M. Gley, au cours de laquelle il dut malaxer longuement le duodénum, et léser certainement le plexus solaire et le grand sympathique. Il eût dû produire le diabète, d'après la théorie nerveuse exclusive; *il n'en produisit pas trace*. Pourquoi? Par ce qu'il n'avait pu extirper tout le pancréas.

Les animaux ainsi traités présentent des *troubles profonds de nutrition*, comme Cl. Bernard l'avait constaté, comme M. Hédon le constate aussi. Ainsi, un chien vigoureux pesant 14 kilogrammes, dont la plaie était guérie en 8 jours par première intention, a tellement maigri en 2 mois, que son poids diminua de 2 kilog. 700, et cependant il mangeait avec voracité; soit 1 kilogramme de viande maigre par jour, soit 600 grammes de viande et 250 grammes de pain avec un peu de graisse. Cette dénutrition provient de la suppression *des fonctions digestives* du pancréas, et de la suppression *d'une autre fonction*. En effet, M. Gley injecta un autre chien pesant 10 kilogrammes; ce chien guérit et n'eut pas de glycosurie. On le suralimenta, et 5 jours plus tard, il ne pesait toujours que 10 kilogrammes, et cependant, depuis longtemps, les fèces étaient redevenues normales. On le sacrifia et l'on trouva les deux conduits pancréatiques redevenus perméables. Quoique les fonctions digestives aient été rétablies, au moins en partie, quoique le chien n'ait pas eu de glycosurie, la nutrition était donc restée troublée.

*Conclusion.* — L'opération de Cl. Bernard, reprise et perfectionnée par M. Gley, produit la glycosurie, la voracité, la maigreur, c'est-à-dire la plupart des symptômes du diabète vrai, fait confirmé par les expériences de M. Hédon.

EXPÉRIENCES LÉPINÉ.

L'année même où MM. Méring et Minkowski, de Strasbourg, produisaient la glycosurie par l'extirpation totale du pancréas, M. Lépine de Lyon faisait des expériences concordantes absolument confirmatives, qu'il publiait dans *Lyon médical*, en octobre 1889.

Un premier chien survécut seulement 70 heures à l'opération. Il avait perdu 20 pour 100 de son poids, 37 grammes d'urée et 54 grammes de sucre. Le diabète était progressif. Si l'on fixe à 100 le chiffre de l'urée, on trouve 105, 146, 198, 260 de sucre pour les quatre examens pratiqués. Pour 100 d'urée le chien excréta 135 de sucre. Le sucre était apparu en quelques heures ; il augmenta progressivement jusqu'à la mort.

Un deuxième chien fut morphinisé. Il buvait, mais ne mangeait pas. Du reste, le premier refusait d'avaler dès le début. Tous les autres résultats confirment l'expérience précédente. Quand l'extirpation est *partielle*, le résultat est *négatif*. M. Poncet rappelle alors que Kocher fit la même constatation pour la glande thyroïde ; quand l'ablation est partielle la cachexie strumipriva n'existe pas.

En novembre, M. Lépine présente quatre pièces anatomiques, provenant des chiens auxquels il avait enlevé le pancréas. Avec le premier chien, l'opération fut manquée. Avec le second elle fut *partielle* ; 6 grammes de la

la queue du pancréas étaient restés, mais *sans connexion* avec le duodénum : ce chien présenta de l'*hyperglycémie*, il avait deux grammes de sucre par kilogramme de sang.

Le troisième chien n'eut pas de glycosurie pendant trois jours, il absorba de la soupe et il présenta brusquement 5 grammes de sucre par litre d'urine. On lui fit absorber 200 grammes de glycose, et le lendemain il eut 50 grammes de sucre par litre d'urine. Cette glycosurie intense persista jusqu'à la mort. — Le quatrième chien survécut 12 jours, et il eut 40 à 80 grammes de sucre par jour. L'hyperglycémie était énorme : 8 grammes de sucre par litre de sang artériel. L'antipyrine diminua l'excrétion du sucre. Les 4 chiens éprouvèrent de la polydipsie.

Dans une série de notes publiées dans *Lyon médical*, M. Lépine montra que le diabète consécutif à l'ablation totale du pancréas, et que Von Mering et Minkowski et MM. Hédon et Gléy après eux, attribuent à une *fonction inconnue* de cette glande, est dû en réalité, à l'*absence dans le sang*, d'une quantité suffisante d'un *ferment destructeur de la glycose*, ferment qui pourrait bien provenir du pancréas.

Le 29 décembre 1889, M. R. Lépine formulait une *nouvelle théorie du diabète* dans *Lyon médical*. Elle est importante, car c'est le point de départ de ses travaux sur la pathogénie du diabète. Jusqu'ici, il existe deux théories principales : 1° celle de M. Bouchard ; *insuffisance de glycose consommée*, brûlée, d'où le refroidissement des diabétiques ; 2° *surproduction de glycose*, ou par les aliments

(diabète alimentaire), ou par le foie (diabète nerveux), d'où le succès relatif des modérateurs : opium et antipyrine. Mais le diabète pancréatique de Lancereaux, reproduit sur le chien par Méring et Minkowski, reste hors cadre ; comment l'expliquer ?

On peut faire deux hypothèses : 1° Comme on a trouvé dans l'urine de la *diastase*, on peut supposer qu'il est un ferment pancréatique, qui, résorbé, contribue à la destruction de la glycose ; c'est pourquoi M. Lépine a broyé un pancréas et l'a immergé dans une solution alcalinisée de glycose ; or, au bout de quelques heures, son titre était *diminué*. Donc ce ferment influe sur la destruction de la glycose, donc son absence entrave cette destruction ; 2° L'amidon, traité par la diastase, donne d'abord de la maltose, puis de la glycose ; de même le glycogène, traité par la salive et par le ferment pancréatique, donne d'abord de la ptyalose, c'est-à-dire de la maltose, puis de la glycose, au contact prolongé du ferment du pancréas. Donc, en l'absence de ce ferment, le glycogène du foie ne donne que de la maltose, sucre incombustible par l'organisme, et qui sera sûrement éliminé en nature par le rein. Donc, à l'état normal, foie et pancréas forment comme un laboratoire à deux chambres qui se complètent pour élaborer la glycose combustible par le sang. Donc le pancréas serait une glande déversant son suc dans l'intestin, et une glande *vasculaire sanguine* cédant à ses veines, portion des racines de la veine-porte, le ferment nécessaire pour terminer le travail du foie. La destruction totale du

pancréas peut seule empêcher, expérimentalement, la transformation de la maltose, sucre jécoral, en glycose, sucre pancréatique.

Dans les deux hypothèses, le diabète pancréatique résulterait du *défaut de ferment*, et tout diabète, du défaut *relatif* de ferment, par rapport à la quantité de matériaux hydrocarbonnés à détruire après glycosation parfaite. Si, sous une influence nerveuse, piqure du quatrième ventricule, émotion vive et prolongée, etc., la désassimilation produit une grande quantité de ces matériaux, si une alimentation vicieuse en apporte une trop grande masse, le ferment pourra se trouver relativement *insuffisant*.

C'est par cette notion de l'insuffisance du ferment, que M. Lépine croyait concilier, rectifier et compléter les théories actuelles du diabète.

Le 19 janvier 1890, M. Lépine a donné la preuve de l'*insuffisance de ferment*, comme cause du diabète pancréatique (*Lyon médical*), par les expériences suivantes :

A un chien à jeun depuis 36 heures, il enleva *complètement* le pancréas, et le sacrifia 24 heures plus tard, par saignée artérielle, alors que son urine renfermait du sucre. Il sacrifia en même temps un chien de même taille, également à jeun depuis 60 heures, mais normal. Tout le sang artériel fut recueilli chez les deux animaux et dosé : 1° au sortir de l'artère ; 2° 1/2 heure plus tard après défibrination ; 3° 15 heures plus tard bien refroidi. On trouve pour 1000 grammes :

a) Chez le chien normal, au sortir de l'artère 1,17; 1/2 heure plus tard 1,10; 15 heures plus tard 0,72.

b) Chez le chien sans pancréas, au sortir de l'artère 3,30; 1/2 heure plus tard 3,23; 15 heures plus tard 3,04.

Le chien sans pancréas a énormément de sucre dans le sang; et ce sucre est *peu détruit*.

La destruction absolue fut de 0,45 chez le chien à pancréas; de 0,26 chez le chien sans pancréas. Si nous posons 100 pour le chiffre initial de sucre nous obtenons :

a) Chez le chien normal : 1/2 heure plus tard 94 = 6 %; 15 heures plus tard : 61 = 39 % du sucre initial.

b) Chez le chien sans pancréas : 1/2 heure plus tard, 97,8 = 2,2 %; 15 heures plus tard : 92 = 8%, du sucre initial.

Au sortir de l'artère les deux sangs reçurent la même quantité d'empois d'amidon.

Au bout de 15 heures de température froide, on trouva : sang du chien sans pancréas : 5,41; sang du chien normal : 4,09 de sucre, dont il faut soustraire 0,72 pour le chien sain, et 3,04 pour le chien sans pancréas. Donc le sucre produit aux dépens de l'amidon, est, pour le chien sain, de 3,37, et pour l'autre de 2,37.

Donc le sang du chien normal est plus riche en ferment. Si nous représentons par un sucre existant au bout de 15 heures, nous trouvons 4,68 pour le chien sain, et 0,77 pour l'autre, c'est-à-dire 6 fois moins, chiffre probant. Donc c'est bien l'insuffisance de ferment destructeur, qui

cause surtout l'abondance du sucre dans le diabète pancréatique.

Le 10 février 1890, M. Lépine annonce qu'il a injecté 1 gr. de *diastase* 1<sup>o</sup> sous la peau d'un chien normal, et ainsi diminué la glycémie, 2<sup>o</sup> sous la peau d'un homme diabétique, et diminué considérablement la glycosurie.

Avant l'injection chez l'homme, il y avait 35 grammes de sucre par litre d'urine, 4 heures après l'injection il n'y en avait plus que 17 grammes, et 6 heures après que 4 grammes dans une urine devenue rare (ce qui tendrait à prouver que la polyurie est liée à la glycosurie). L'influence du ferment était épuisée : 12 heures plus tard il y avait 14 grammes et 24 heures plus tard 35 grammes environ.

Il semble donc que 4 grammes de diastase, 1 gramme toutes les 6 heures, aurait complètement annulé la glycosurie pendant 24 heures. Donc, toujours, c'est bien le défaut de ferment qui cause le diabète.

Or, cet homme est un diabétique ordinaire. Dans tout diabète, il y a donc probablement défaut de ferment. Cl. Bernard aurait donc eu raison de croire que la destruction du sucre dans le sang est un fait de fermentation.

En mars 1890, M. Lépine annonce le fait suivant qui confirme cette conclusion.

Il priva de pancréas une chienne à jeun, et la sonda une heure plus tard ; il y avait 50 grammes de glycose par litre d'urine ; 2 heures après, il y en avait 66 grammes. Il lui injecta alors 2 grammes de *diastase* dans les

veines ; le sucre baisse brusquement ; il y en avait moins de 20 grammes une heure plus tard ; le sucre remonta bientôt, et 2 h. 1/2 plus tard l'effet de la diastase avait cessé, car elle s'élimine très rapidement.

Le 23 février 1890, M. Lépine écrivait en substance, dans *Lyon médical*, ce qui suit :

Il faut connaître la *pathogénie du diabète* pour fixer les bases de son traitement rationnel.

L'observation clinique ayant été peu féconde à ce point de vue, on a eu recours à l'expérimentation, et Cl. Bernard nous a révélé la *glycogénie jécorale*.

Depuis peu, M. von Mering a découvert le diabète phlorhizique : 1 gramme de phlorhizine par kilogr. de poids vif, produit une *glycosurie toxique*, qui trouble peu les grandes fonctions, et nous apprend peu ou rien sur le diabète ordinaire.

MM. Arthaud et Butte provoquent un *diabète nerveux*, en irritant assez longtemps l'extrémité externe du pneumo-gastrique. Ce fait était d'autant plus inattendu que Cl. Bernard croyait avoir prouvé que la piqûre du quatrième ventricule ne se transmet pas au foie par le pneumo-gastrique ; mais l'urine ne contient guère que 10 grammes de glycose par litre.

Seuls, MM. von Mering et Minkowski ont su produire le *vrai diabète sucré* par l'extirpation totale du pancréas, en supprimant radicalement toutes les fonctions de cette glande. Eux et leurs imitateurs ont prouvé la réalité vraie du *diabète pancréatique* de l'homme, que M. Lance-

reaux avait conclu des autopsies qu'il avait si brillamment pratiquées. Il n'y avait plus simple coïncidence, il y avait rapport réel de cause à effet.

On a rarement l'occasion d'étudier le sang de l'homme diabétique : on peut étudier à volonté le sang du chien diabétisé par privation du pancréas. Ainsi M. Lépine a mélangé à du sang *normal* un volume égal d'empois d'amidon liquide, à la température du sang, et en moins d'une heure, presque tout l'amidon était devenu glycose. En agissant de même avec du sang *diabétique*, il y a fort peu de sucre produit. Donc il y a *diminution d'un ferment*.

Cette diminution est bien la *cause* du diabète, car l'injection de 2 grammes de diastase dans le sang d'un chien diabétique a diminué énormément la glycémie, et fait presque disparaître la glycosurie. Chez le chien sain, une telle injection abaissé aussi beaucoup la proportion du sucre normal. Or, d'après MM. Béchamp et Beltus, il faut environ 0, 35 de diastase par kilogr. de poids vif, pour tuer un chien, combien en faudrait-il pour tuer un homme?

La destruction du sucre dans le sang est liée à la température. Elle est presque nulle à 0°, très rapide à 38°. Or, la destruction *absolue* du sucre est *plus lente* dans le sang diabétique que dans le sang normal. La diastase accélère cette destruction dans les veines du chien diabétique.

MM. Arthaud et Butte ont lié *presque* toutes les veines du pancréas, sans obtenir le diabète, et ils veulent

conclure : donc le diabète pancréatique provient de l'accélération de la circulation hépatique ; le *presque* s'oppose à cette conclusion, car il suffit de 1/6<sup>e</sup> de pancréas pour empêcher le diabète. Or, le ferment *parvient au sang* par les veines ou par les lymphanges ou par les deux simultanément. Donc, encore une fois, c'est bien le défaut d'une diastase spéciale qui cause le diabète pancréatique.

Ce ferment est résorbé, à l'état normal, d'une manière plus ou moins continue, en grande partie par les voies lymphatiques. En voici la preuve donnée à l'Académie des Sciences le 8 avril 1890.

M. Lépine fit jeûner une chienne pesant 16 kilogrammes, pendant plus de 36 heures, la chloroformisa, lui enleva le pancréas vers 4 heures, et la laissa mourir d'inanition. L'urine de la soirée renfermait du sucre ; celle de la nuit fut perdue. A 8 heures matin, l'urine renfermait 83 gr. 3 de sucre par litre, indice d'un diabète très grave. L'animal fut sondé toutes les 2 heures, et l'urine fut analysée. Elle contenait par heure, pour 100 d'urée, 199, 222, 233 grammes de sucre.

Ce diabète, très intense, avait donc une marche *progressive*. A 2 h. 30 matin, M. Lépine injecta dans la jugulaire, 18 cc. de *chyle*, provenant du canal thoracique d'une chienne qui avait bu un litre de lait dans la matinée. La chienne est restée normale de tout point, même pour la température rectale. De 2 h. 1/2 à 3 heures, il y eut une légère diminution du sucre et de

l'urée; la diminution fut plus marquée, de 3 heures à 4 heures; elle devint *énorme* pour le sucre de 4 heures à 5 heures; on nota seulement 0,510 d'urée et 0,125 de sucre, c'est-à-dire 24 de sucre pour 100 d'urée, pour *une heure*.

Le lendemain matin, la glycosurie redevint intense. Pendant la nuit, il y eut 125 grammes de sucre pour 100 d'urée; de 8 heures à 10 heures matin 153. La chienne mourut d'hémorrhagie avant midi.

*Conclusion.* — Donc le chyle renferme un *principe destructeur de la glycose*. Grohe avait annoncé, en 1864, que le chyle renferme un principe saccharifiant.

Plus tard, en collaboration avec M. Barral, M. Lépine constata que le titre d'une solution aqueuse de glycose à 1/100, maintenue à 38° C., *diminue très sensiblement* en quelques heures, si l'on y ajoute du chyle recueilli dans le canal thoracique d'un chien en digestion. Donc, encore une fois, le chyle renferme un principe destructeur de la glycose. Ce principe est probablement *un ferment*, car M. Lépine a pu diminuer la glycosurie chez un chien rendu diabétique par l'ablation du pancréas, en injectant dans ses veines de la diastase du malt.

L'animal meurt de septicémie, si on lui injecte dans les veines le liquide de macération du pancréas; car ce liquide est septique; il faut le stériliser.

D'où provient ce ferment? — *Du pancréas* probablement. On en aura la preuve, si chez un chien diabétique, l'injection de chyle d'un animal privé de pancréas, *ne dimi-*

nue pas la glycosurie, et inversement, puis-je ajouter, si l'injection de chyle (aseptisé) d'un animal normal, *diminue la glycosurie*. M. Lépine n'a encore pu savoir avec certitude si ce ferment est résorbé exclusivement par les lymphatiques.

*Conclusion.* — Donc la fonction du pancréas ne semble pas consister seulement à verser dans l'intestin des *ferments digestifs*, mais aussi à verser dans l'organisme un *ferment indispensable à la destruction normale de la glycose*. Donc il devient très probable que, dans la plupart des cas de diabète sucré, sinon dans tous, ce ferment fait défaut ou se trouve insuffisant. Nous savons donc *pourquoi* Cl. Bernard trouva que le sucre se détruit très rapidement dans le sang extrait des vaisseaux. C'est pourquoi l'annulation du pancréas produit l'hyperglycémie.

A l'instigation de M. Lépine, M. Lannois, de Lyon, fit des injections sous-cutanées de *pilocarpine* à une jeune femme diabétique, qui ne semblait pas souffrir du pancréas, et il constata, après chaque injection, une notable *diminution* de la glycosurie. N'est-il pas vraisemblable, dit M. Lépine, que le médicament a agi en stimulant les glandes pancréatique et salivaire ?

Le 23 juin 1890, MM. Lépine et Barral confirmaient la note du 8 avril, sur l'existence normale, dans le chyle, d'un ferment destructeur du sucre, provenant du pancréas. Toutes les expériences ont été faites avec le *sang*, ou avec le *chyle* recueilli dans le canal thoracique du chien.

Les expérimentateurs firent couler 10 grammes de *sang* dans 40 grammes de solution aqueuse de glycose pure à 0,5 pour 100, additionnée de 1/1000 de thymol. Ils dosèrent le sucre par la liqueur de Fehling; mirent le mélange à l'étuve à 41° C., et, au bout d'une heure, redosèrent le sucre. Chez le chien *sain*, ils trouvèrent une perte de 4 à 6 pour 100; or, chez le chien diabétisé par l'ablation totale du pancréas (ou par l'injection de la phlorizine), la perte est nulle ou presque nulle. En opérant de même avec le *chyle*, ils trouvèrent une perte de 8 à 10 pour 100, c'est-à-dire presque du double.

Il n'y a pas toujours parallélisme entre le pouvoir glycolytique et le pouvoir saccharifiant d'un échantillon de sang ou de chyle; s'ils restent 2 à 3 heures à la température du laboratoire, ce pouvoir glycolytique est plus diminué que le pouvoir saccharifiant.

On peut apprécier exactement le pouvoir de glycolyse du sang, sans y ajouter du sucre. Soit deux échantillons du même sang. On dose le sucre du premier par la méthode de Cl. Bernard, et celui du second, en chauffant le sulfate de soude à 80° C., et l'on trouve constamment pour le sang normal, au moins 5 pour 100 en plus dans le second échantillon. Le ferment détruit donc un peu de sucre pendant la chauffe. Il faut verser le sang goutte à goutte à 80° C., sans laisser le sang perdre de l'eau par l'évaporation.

Toutes choses égales, le sang *normal* abandonné à lui-même, perd beaucoup plus de sucre que celui d'un chien

diabétisé par l'ablation du pancréas. La perte absolue peut être double, et la perte procentale quintuple. En une heure, à partir de la saignée, et à 41°C, un sang diabétique perd, au *maximum*, 8 pour 100 ; un sang normal, 38 pour 100. Avec un sang normal, ce sont les conditions de température qui influent le plus sur la destruction du sucre. Ainsi, en laissant 3 échantillons d'un même sang pendant une heure, à 51°, à 41°, à 21°, les pertes sont de 47, 38 et 6 pour 100. L'acide carbonique retarde la glycolyse, mais sans détruire le ferment. Ainsi le même sang qui en une heure, à 41°, perd 34 pour 100 dans l'air (et 36 0/0 dans l'oxygène), ne perd que 15 pour 100, si on l'agite dans l'acide carbonique.

Si l'on asphyxie un chien en le faisant respirer dans un espace confiné, et qu'on le saigne pendant l'asphyxie, on trouve que ce sang perd beaucoup moins de sucre. Ainsi, avant l'asphyxie, le sang perd en une heure, à 38°, 21 pour 100 de sucre ; 8 pour 100 seulement pendant l'asphyxie. Les expérimentateurs ont aussi étudié l'action des *tissus vivants* sur la glycolyse, au moyen de la circulation artificielle dans le rein du chien, obtenue par l'appareil de Jacobj. Au bout d'une heure, 300 centimètres cubes de sang normal ayant circulé ainsi chez un chien pesant 30 grammes, ont perdu au moins 15 pour 100 de plus que la même quantité du même sang, à même température, mais n'ayant pas circulé. Le sang diabétique circulant dans le rein sain, ne perd que 6 pour 100 ; donc avec un sang riche en ferment, les tissus vivants détruisent plus de

sucré ; mais les tissus vivants sont au sucre environ comme 14 à 1, et le rein dans l'appareil est au sang comme 1 à 10.

Le 29 octobre 1890 MM. Lépine et Barral communiquaient une note à la Société des Sciences médicales de Lyon, dans laquelle ils affirmèrent qu'il existe, dans le sang, à l'état normal, un ferment destructeur du sucre, plus abondant dans la *veine-porte* que dans les artères.

Ce sang recueilli chez un chien en digestion, défibriné *in vitro* à 39° C., T. normale des chiens, détruit environ la moitié de la quantité de sucre contenu dans ce sang, c'est-à-dire *le double* de la quantité qui en moyenne est détruite par le sang artériel, dans les mêmes conditions. Donc le ferment glycolytique est absorbé non seulement par les lymphanges mais *plus encore par les veines*.

Vu les résultats de l'ablation du pancréas, il est hors de doute que la *presque totalité*, sinon la totalité de ce ferment, provient *des veines du pancréas*, fait qui donne un sens complet à la relation intime des cellules du pancréas avec les vaisseaux, disposition décrite par M. Renaut.

Dans une autre expérience les expérimentateurs ont fait circuler une heure dans l'appareil Jacobj modifié, environ 500 grammes de sang à travers un membre inférieur canin, détaché du corps, et maintenu à 39°, sa T. normale. Le sang ne pouvant recevoir de sucre du reste de l'organisme, on doit finir par trouver une glycolyse *plus considérable* que celle trouvée entre le sang de l'artère fémorale et celui de la veine fémorale. En effet, au bout

d'une heure, les 500 grammes perdirent plus de 60 0/0 de sucre. Mais il faut en déduire la perte due au seul ferment glycolytique. On peut apprécier cette dernière en maintenant dans le bain un ballon renfermant du sang identique au sang circulant, et par conséquent soumis aux mêmes conditions, sauf à l'action des tissus. Suivant la proportion du ferment, ce sang perd une quantité variable de sucre, qui peut aller à la moitié de la quantité perdue par le sang circulant.

La perte causée par les tissus est donc assez forte, puisqu'elle peut détruire en moyenne, en 1 heure le 1/3 de la quantité initiale du sucre. La perte est encore plus grande, car, en réalité, le sang circulant se trouve trop longtemps hors du bain au-dessous de 39°C.

Si après une heure de circulation, le sang ne perd, dans les meilleures conditions, que moins des 2/3 de son sucre initial, c'est que : 1° les 500 grammes qui circulent forment une quantité *supérieure* à celle qui existe chez le chien vivant, relativement aux tissus ; 2° que la perte va toujours en décroissant de part l'appauvrissement croissant du sang en sucre et en ferment.

Donc le ferment glycolytique acquiert une telle importance qu'on ne peut plus parler de glycémie et de diabète, sans en tenir compte, mais il est foncièrement différent du *ferment diastasique saccharifiant* connu depuis longtemps ; ainsi dans l'asphyxie, ce dernier exalte son activité et résiste à 54° C. le premier diminue et se détruit à 54° C.

MM. Lépine et Barral annoncèrent des faits nouveaux dans la séance du 19 janvier 1891.

1° Ils enlevèrent à un chien sain 250 cc. de sang, et le reçurent dans une capsule entourée d'eau froide. Ils défibrinèrent, filtrèrent sur un linge stérilisé, et en firent cinq portions. Ils dosèrent *aussitôt* le sang de la première, en le versant dans du sulfate de soude à 80° C., pour détruire immédiatement le ferment glycolytique. Ils versèrent trois autres portions dans trois ballons qui furent immergés pendant 1 heure, dans trois bains-marie à T. constante, le premier à 39°, le deuxième à 46°, le troisième à 52°,5, et ils agitèrent pour égaliser la T.

Ils versèrent goutte à goutte la dernière portion de sang dans un ballon immergé dans un bain-marie à T. constante, entre 54° et 54°,5, pour le porter immédiatement d'au-dessous de 15° à 54°, pendant 1 heure.

Ils dosèrent le sucre dans le sang des quatre ballons et trouvèrent : dans le ballon à 39°, 25 à 30 pour 100 de sucre moins que dans la première portion ; dans le ballon à 46°, plusieurs centièmes de moins que dans celui à 39°, dans le ballon à 52°,5 plusieurs centièmes encore de moins ; dans le ballon à 54°,5 juste autant de sucre que dans la première portion. Donc le ferment glycolytique annoncé le 8 avril 1890, par M. Lépine, est d'autant plus actif que la T. est plus élevée, jusqu'à 54° C. environ, où son action cesse brusquement. A cette T., le sang reste fluide ; un peu de méthémoglobine le rend noirâtre, et le plus grand nombre des globules rouges est détruit ; mais il en est

presque ainsi à 52°, 53° C., T. où le sucre est beaucoup plus détruit qu'à 39°. Ainsi le ferment perd toute action, quand on chauffe le sang pur au delà du degré où il est le plus actif.

2° Toutes choses égales, le sang défibriné du chien, maintenu 1 heure à 39°, perd plus de sucre l'hiver que l'été ; donc le ferment est plus actif, ou en plus grande quantité pendant l'hiver ; la différence est de 10 pour 100 au moins.

3° Le sang défibriné de la veine-porte d'un chien en digestion, maintenu 1 heure à 39° C., perd beaucoup plus de sucre que celui de la veine splénique et que le sang artériel, dans les mêmes conditions. La différence est au moins de 20 pour 100. Donc le ferment sort du pancréas, non seulement par ses lymphatiques, *mais surtout par ses radicules veineuses.*

4° Le sang artériel maintenu 1 heure à 39°, c., d'un chien diabétisé par ablation du pancréas, perd moins de sucre que le sang d'un chien normal, avaient déjà affirmé les expérimentateurs. Toutefois, dans le sang du chien privé de pancréas, la destruction du sucre peut atteindre parfois près du sixième de la perte du sang normal. Il y a donc probablement *d'autres sources* de ferment glycolytique que le pancréas.

En février 1891, M. Lépine a présenté à la Société des Sciences Médicales de Lyon, une note dont voici le compte-rendu. Pour établir le pouvoir glycolytique, on dose le sucre du sang au sortir du vaisseau. On conserve ce

sang 1 h. à 38° ou 39°, et l'on fait un second dosage. Ce second dosage décèle, chez le chien, une diminution du  $\frac{1}{4}$  ou du  $\frac{1}{3}$  de la quantité de sucre. Chez l'homme urémique ou pneumonique, au bout d'une heure, le sang a perdu au moins le  $\frac{1}{4}$  de son sucre, comme chez l'homme normal; mais chez un malade atteint de pneumonie double, la perte du sucre était inférieure; le pouvoir de glycolyse était donc diminué, car l'acide carbonique diminue la glycolyse. Dans le diabète, le pouvoir glycolytique est diminué, il tombe parfois à trois ou quatre, au lieu de vingt-cinq ou trente, titre normal.

Or, une malade du service atteinte d'acromégalie, est actuellement glycosurique. Ce régime n'a pu la guérir, et le pouvoir glycolytique de son sang est seulement de 3 à 4 0/0; c'est donc un diabète grave.

Le pouvoir glycolytique appartient bien à un ferment soluble; ce n'est pas une propriété des tissus et du sang, car si on lave les globules avec de l'eau salée à 7 0/0, cette eau de lavage est plus glycolysante que le sérum. C'est donc bien un *ferment soluble* qui a été entraîné par lui. La découverte du ferment glycolytique est donc appuyée sur des faits.

Dans ce même mois MM. Lépine et Barral communiquent une note sur le pouvoir glycolytique dans le cas d'hyperglycémie (avec ou sans glycosurie), *sous une influence nerveuse*; ils l'ont étudié chez les chiens, après section de la moelle épinière. Il y avait grande hyperglycémie (1 gr. 50 de sucre par litre de sang, au lieu de un

gramme, chiffre moyen) et le pouvoir de glycolyse était tombé à 6 et même à 5, au lieu de 25 ou 30, chiffre moyen.

Chez un chien dont le crâne avait été ouvert, et une portion de la surface du cerveau dénudée, le sucre du sang s'élevait à 2 gr. 30, et le pouvoir glycolytique s'abaissait presque à 0.

Chez d'autres chiens, l'excitation des extrémités centrales ou périphériques des deux pneumo-gastriques a aussi amené l'hyperglycémie et une forte diminution de glycolyse ; mais il s'y est joint de l'asphyxie causée, dans le premier cas, par l'excitation du bulbe, et dans le deuxième cas, par les arrêts du cœur. Or, les deux expérimentateurs ont déjà démontré, il y a plus d'un an, que l'asphyxie diminue énormément la glycolyse.

Des lésions révélées par la nécropsie, écrivait M. Lépine, fin février 1891 (*Revue scientifique*), on n'a encore pu tirer des conclusions fermes sur la pathogénie du diabète. Il existe bien une trentaine de théories, mais ce ne sont que des théories. Cl. Bernard nous a fait connaître la source principale de la production du sucre, le foie ; et Chauveau les foyers multiples où il se détruit, les tissus. Les travaux de Mering et de Minkowski ont prouvé la *relation intime* qui existe entre la suppression totale du pancréas et l'apparition du diabète sucré ; mais ils se sont abstenus sagement de toute théorie. M. Lépine apporte dans la discussion un *fait* nouveau, très important : la *diminution du pouvoir glycolytique du sang* dans

le diabète et dans toutes les hyperglycémies et les glycosuries transitoires qu'il a étudiées. Dès le 8 avril 1890 il annonça ce fait dans les *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*. La démonstration complète appartient à lui et à M. Barral, le chef des travaux cliniques de son laboratoire. D'après une méthode ingénieuse et simple, ils trouvèrent chez un chien bien portant et bien nourri, une première portion de sang artériel contenant, soit 1 gr. 20 de sucre par litre; la seconde en renferme toujours alors moins de 1 gramme et parfois moins de 0,80. En ramenant le premier chiffre à 100, le second varie de 80 à 60; la perte est donc de 20 à 40 0/0; c'est l'expression du pouvoir destructeur de la glycose, du *pouvoir glycolytique*, c'est-à-dire de la *glycolyse*. Chez l'homme sans fièvre, ce pouvoir dépasse souvent 25; il est très diminué chez les diabétiques: du 5<sup>e</sup> environ, dans les cas légers; du 10<sup>e</sup> environ dans les cas graves; il est de 6 environ chez le chien privé de pancréas. Ce fait peut devenir un *élément de diagnose* très important. En voici la preuve.

1<sup>o</sup> Homme, 35 ans, régime carné mitigé, 4 litres 1/2 d'urine, 66 gr. sucre par l., glycolyse 3, 3. D. grave.

2<sup>o</sup> Homme, 30 ans, nourriture ordinaire, 6 litres d'urine, 74 gr. sucre par l., glycolyse 1,6. D. grave.

3<sup>o</sup> Homme, 52 ans, très amélioré, 3 litres d'urine, 64 gr. sucre par l., glycolyse 7,0. D. léger.

4<sup>o</sup> Homme, X. presque normal, 2 litres d'urine, 26 gr. sucre par l. glycolyse 5,5. D. léger.

5° Femme X., régime, X litres d'urine, 71 gr. sucre par l., glycolyse 2,1. D. grave.

Le sang des chiens diabétisés par ablation du pancréas, renferme ordinairement 2 à 3 grammes de sucre par litre ; le pouvoir de glycolyse oscille autour de 6.

Nous avons vu précédemment que M. Hédon préfère l'hypothèse inverse à celle de M. Lépine, d'une *augmentation dans la production du sucre*, c'est-à-dire d'une hyperglycémie due à la *réten-tion d'une substance nuisible*, normalement détruite par le pancréas. Pour prouver la vérité de son hypothèse, M. Hédon voudrait faire de nombreuses analyses du sang très précises, chez des animaux rendus diabétiques.

M. Lépine lui répond, le 1<sup>er</sup> mars 1891, dans les *Archives de médecine expérimentale*, que l'existence du ferment glycolytique n'est pas une hypothèse, mais *un fait*. Car si on fait tomber goutte à goutte du sang normal dans un ballon immergé dans un bain-marie à 52°, et qu'on l'y laisse 1 heure par exemple, on constate qu'une grande partie du sucre est détruit. Qu'on procède exactement de même, mais à 54° C., la destruction du sucre est *nulle*, car cette chaleur détruit les propriétés du ferment. Tout ce qui suit prouve l'existence réelle du ferment qui glycolyse le sang. M. Hédon a reconnu le fait.

En effet, depuis longtemps, M. Lépine, de concert avec M. Barral, a dosé comparativement le sucre du sang dans les artères et dans les veines, chez des chiens rendus diabétiques. Il a constaté que la teneur en sucre est

peu différente dans les veines et dans les artères (Il note que, pour la correction des dosages, il faut faire couler le sang dans du sulfate de soude *chaud*).

La diminution de la *destruction du sucre* chez le chien rendu diabétique démontre l'invraisemblance de l'hypothèse inverse à celle qui guida M. Lépine, *surproduction de sucre*. Or, ici justement, les expériences de M. Hédon sont conformes à celles de M. Lépine et à celles de Méring et Minkowski.

Si les chiens opérés ont excrété beaucoup de sucre, *relativement* à l'urée, l'excrétion du sucre, en 24 heures, n'a pas été *absolument* considérable. M. Lépine fait ressortir dans plusieurs expériences, qu'un premier chien pesant 9 k., a éliminé en 9 heures, en quantité absolue, seulement 3 gr. 28 de sucre ; qu'un deuxième chien pesant 17 kilogrammes, n'a éliminé en 17 heures, que 12 gr. 7 de sucre, chiffre faible pour le poids du chien ; qu'un troisième chien, pesant plus de 17 kilogrammes, et chez lequel la glycosurie atteignit son maximum, 196 de sucre pour 100 d'urée, n'excréta que 6 gr. 75 de sucre, à peine un peu plus que le précédent ; qu'un quatrième chien, pesant 16 kilogrammes, n'excréta que 8 gr. 6 de sucre, en 6 heures, chiffre un peu plus élevé que le précédent ; mais ce *n'est pas encore une surproduction*.

Donc, conclut M. Lépine, l'existence d'un ferment glycolytique chez le sujet sain, et sa *grande diminution* chez le sujet privé de pancréas (ainsi que chez l'homme diabétique), *sont des faits bien établis*. Quant à l'hypothèse d'une

*surproduction de sucre*, chez le chien privé de pancréas, elle ne paraît pas en rapport avec les résultats de l'observation chez le chien diabétisé; mais il en est autrement chez l'homme diabétique (*Revue scientifique*, 28 février 1891).

MM. Lépine et Barral ont fait à M. Arnaud et à M. Hédon une réponse plus précise encore, que la précédente, le 23 février 1891, dans les *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, en racontant le résultat de nouvelles expériences, instituées pour essayer d'*isoler* le nouveau ferment.

A un chien normal, en pleine digestion, ils ont fait une saignée. Ils ont défibriné le sang et l'ont soumis à 10°C. à l'action d'un puissant appareil centrifuge. La plus grande partie du sérum se trouva séparée en une demi-heure. Ils décantèrent. Ce sang est *plus riche en sucre que le sang total*, comme l'ont démontré M. Ludwig et ses élèves, mais il *ne possède pas de pouvoir glycolyseur sensible*; car, exposé une heure à 39° C. il conserve sa teneur en sucre, tandis que le sang normal, dans les mêmes conditions, perd au moins un quart de son sucre. Ils ajoutèrent aux globules autant d'eau salée qu'ils avaient enlevé de sérum, centrifugèrent de nouveau, et obtinrent une liqueur composée d'eau salée et du sérum qui avait résisté à la première centrifugation. Ce liquide fut décanté; il renfermait moins de 20 grammes d'albumine pour 1000, tandis que le sérum en contenait au moins 60 grammes et quelques centigrammes de sucre. Ils ajoutèrent un peu de glycose pure, afin

d'avoir environ 2 grammes de sucre pour 1000, et ils en déterminèrent le pouvoir glycolytique en faisant deux dosages de sucre : un dosage immédiat et un second au bout d'une heure, à 39°C. Ils trouvèrent ainsi un pouvoir de glycolyse assez considérable. Ils ajoutèrent encore la même quantité d'eau salée froide aux globules, laissèrent reposer plusieurs heures à moins de 100° C., et firent une troisième centrifugation. La liqueur obtenue renfermait peu d'albumine, et seulement des *traces de sucre*. Si on lui ajoute de la glycose, on trouve que son pouvoir de glycolyse est *bien supérieur* à celui de la liqueur précédente. Si l'on ajoute de l'eau sucrée et salée aux globules on constate que leur pouvoir glycolytique a diminué *corrélativement*.

*Conclusion.* — Donc le pouvoir glycolyseur du sang *n'est pas une propriété vitale*, comme le croyait M. Arnaud; une propriété vitale ne se transmet pas à de l'eau de lavage. Dans la série sérum, 1<sup>er</sup> lavage, 2<sup>e</sup> lavage, l'albumine décroît beaucoup et le pouvoir de glycolyse va en augmentant à mesure qu'il va diminuant dans les globules. Le pouvoir glycolyseur des globules est donc bien transporté à l'eau de lavage; donc encore il s'agit bien d'un ferment soluble. Donc l'existence du ferment glycolytique est bien *un fait*, non une hypothèse, comme le croyait M. Hédon.

Il reste à isoler réellement la glycolysine. Il faut extraire ce ferment de l'eau salée, comme M. Gauthier a extrait ses leucomaines et ses ptomaines d'autres liquides. Depuis la concluante expérience de M. Lépine, on peut

dire que la glycolysine cherchée est dans cette eau de lavage, à peu près comme le fluor était dans les fluorures ; c'est à un nouveau Moissan de l'en dégager *chimiquement*, et de nous la présenter pure. Mais un ferment est autrement difficile à isoler que tout autre corps.

Le 23 mars 1891, MM. Lépine et Barral ont enfin pu communiquer à l'Académie des Sciences, une note sur le pouvoir glycolytique du sang de l'homme.

Ils appellent *pouvoir glycolytique du sang* la perte pour 100 de sucre, du sang maintenu une heure au bain-marie à 38°, 39° C. Ces physiologistes ayant eu l'occasion de soigner quelques malades, déterminèrent le pouvoir glycolytique de leur sang d'après leur méthode connue.

Ils trouvèrent chez un premier pneumonique, immédiatement 1 gr.20 ; après 1 h. à 39°, 0,78 sucre pour 1000. Perte absolue 0,42. Pouvoir glycolytique 35.

Ils trouvèrent, chez un deuxième pneumonique, immédiatement 1 gr.04 après 1 h. 0,78 pour 1000. Perte absolue 0,26. Pouvoir glycolytique 25.

Ils trouvèrent chez un urémique, immédiatement 1 gr. après 1 h. 0,77 sucre pour 1000. Perte absolue 0,23. Pouvoir glycolytique 23.

Ils trouvèrent chez un obèse, immédiatement 1 gr. 17 après 1 h. 0,89 sucre pour 1000. Perte absolue 0,28. Pouvoir glycolytique 24.

Ils trouvèrent chez un premier diabétique, immédiatement 5 gr. 07 ; après 1 h. 4,90 sucre pour 1000. Perte absolue 0,17. Pouvoir glycolytique 3,3.

Ils trouvèrent chez un deuxième diabétique, immédiatement 4 gr. 54; après 1 h. 4,77 sucre pour 1000. Perte absolue 0,07. Pouvoir glycolytique 1,6.

Ils trouvèrent chez un troisième diabétique, immédiatement 3 gr. 48 après 1 h. 3,23 sucre pour 1000. Perte absolue 0,25. Pouvoir glycolytique 7.

Ils trouvèrent chez un quatrième diabétique, immédiatement 2 gr. 17; après 1 h. 2,05 sucre pour 1000. Perte absolue, 0,12. Pouvoir glycolytique 5,5.

Ils trouvèrent chez un cinquième diabétique, immédiatement 3 gr. 38; après 1 h. 3,30 sucre pour 1000. Perte absolue, 0,08. Pouvoir glycolytique, 2,1.

Ces cas sont pathologiques, il est vrai; mais si l'on compare le sang de l'urémique et de l'obèse avec le sang de chien, il est probable que chez l'*homme sain* ce pouvoir est notablement supérieur à 25. Il tombe *très bas* chez les *diabétiques* (parfois au-dessous de 2), ce qui prouve que le pancréas élabore peu de ferment, s'il en élabore encore. La *perte absolue est très faible* chez la plupart d'entre eux. Ce fait est d'autant plus important qu'une forte proportion de sucre, pour une même quantité de ferment, est une condition favorable à l'augmentation de la perte absolue. La diminution du pouvoir de glycolyse assure donc le diagnostic.

D'où vient ce pouvoir dans le sang normal ? *Du pancréas certainement*, au moins pour la plus grande part; car nous avons vu que, par l'ablation totale du pancréas,

l'on obtient le diabète vrai, et les expériences de M. Lépine et des autres expérimentateurs ont confirmé ce fait fondamental. En 8 heures et moins le sucre peut apparaître, a constaté M. Lépine. Nous savons, en outre, que chez le chien privé de pancréas, la suppression du suc pancréatique ne produit pas le diabète, car la conservation d'un seul fragment, *même sans connexion avec l'intestin*, suffit pour que le diabète fasse défaut. Ainsi tombent toutes les hypothèses basées sur le rôle supposé du suc pancréatique. M. Lépine a donc *trouvé la fonction inconnue du pancréas*. En effet, il a prouvé que chez le chien en digestion, *la lymphe du canal thoracique et le sang de la veine-porte sont doués d'un pouvoir de glycolyse considérable*, pouvoir que ne possèdent pas le sang de la veine splénique et le sang veineux ou artériel en général.

Or, d'après M. Renaut (*Essai d'une nomenclature méthodique des glandes. Archives de physiologie*, 1881, p. 326,) et nous le verrons plus tard, le pancréas diffère des glandes salivaires en cela surtout, que les cellules sont ordonnées par *rapport aux vaisseaux* et non par rapport aux conduits excréteurs. » C'est donc une glande pour ainsi dire *vasculo-sanguine*, c'est-à-dire capable de verser *dans le sang* un de ses produits d'élaboration. C'est pourquoi M. Lépine suppose que chaque pôle pourrait bien posséder une *fonction différente*: le pôle interne verserait dans les canalicules excréteurs, le suc pancréatique avec son *triple ferment*; le pôle externe ou base, en rapport avec les *vaisseaux*, transporterait au sang veineux et à la lymphe, le

*ferment glycolytique* du pancréas qui, lui, serait un *ferment soluble*. Appelons-le *glycolysine*, si vous voulez.

En tout cas, le pouvoir, la propriété de glycolyse *n'est pas une propriété vitale du sang*, comme l'a écrit M. Arnaud dans les *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, le 26 janvier 1891 ; car ce pouvoir passe du pancréas au sang, et l'on peut le transporter du sang à l'eau salée, corps purement minéral. En effet, si l'on centrifuge du sang frais, l'on sépare le sérum des globules, et l'on trouve que le pouvoir d'exercer la glycolyse réside presque tout entier *dans les globules*. Si l'on remplace le sérum par de l'eau salée et qu'on centrifuge de nouveau l'eau salée, elle qui renferme cependant peu de matières amyloïdes, est douée d'une faculté de glycolyse *beaucoup plus forte que le sérum*, faculté qu'elle a évidemment empruntée aux globules. On peut ainsi enlever plusieurs fois aux globules une partie de leur ferment soluble, et rendre l'eau salée de plus en plus glycolysante. C'est Cl. Bernard, qui, le premier, a constaté que la disparition du sucre dans le sang *in vitro*, augmente avec la température, et cesse vers 54° C., degré de chaleur qui modifie trop le sang, pour que le phénomène puisse continuer. Or, d'après une expérience de M. Lépine, c'est précisément à 54° C. que la chaleur détruit le pouvoir glycolytique du sang, c'est-à-dire le ferment glycolyseur. On voit, en outre, par cette exposition des faits, que le ferment soluble existe dans les *globules* et le sucre dans le plasma ; il doit se trouver surtout dans les *globules blancs*,

car il existe dans le chyle, liqueur qui ne renferme presque pas de globules rouges, et, après centrifugation, c'est la partie la plus riche en globules blancs qui possède le plus de pouvoir glycolytique.

Dans la séance du 25 mai 1891, MM. Lépine et Barral ont fait à l'Académie des Sciences une communication sur la détermination exacte du pouvoir glycolytique du sang. Voici comment ils ont procédé.

A un gros chien à jeun depuis plus de 24 heures, ils enlevèrent simultanément environ 80 grammes de sang de chaque artère fémorale. Le sang écoulé de l'artère A tombait dans une capsule baignant dans de l'eau glacée; il fut défibriné par battage, et filtré sur un linge stérilisé, et 40 grammes furent aussitôt versés dans du sulfate de soude à 90°C. au moins, pour détruire la glycolysine, et 40 grammes dans un ballon immédiatement chauffé à 39° C. au bain-marie, pendant une heure, puis versé dans du sulfate de soude à 90°. Le sang écoulé de l'artère B. tombait directement dans un flacon pesé, renfermant du sulfate de soude à 90°C., et dans un ballon contenant du sable stérilisé et immergé dans le bain-marie à 39° C. Ce sang fut *agité fortement* quelques minutes, pour le défibriner *complètement*, et laissé une heure à 39°, puis il fut versé dans du sulfate de soude à 90° C. Le dosage du sucre pour 1000 de sang donna :

Dans le sang A, *défibriné*, immédiatement : 1 gr. 05; après 1 heure, 0,80; perte 0/0 : 24.

Dans le sang B, *entier*, immédiatement : 1 gr. 07; après

1 heure 0,72 ; perte 0/0 : 33. Perte différentielle entre 1,05 et 1,07 = 0,02, entre 0,80 et 0,72 = 0,08, presque, = 0,10.

Les expérimentateurs croient la perte immédiate de 0,02 réelle. Ils expliquent la perte 0,72 au bout d'une heure, par le fait que A a perdu des globules blancs avec sa fibrine, non B, *intact*. Or, ce sont justement les globules blancs qui contiennent la glycolysine. Donc le sang défibriné doit être moins riche en glycolysine, que le sang *entier*. Si l'on fait macérer la fibrine fraîche, extraite d'une quantité donnée de sang, dans un peu d'eau sucrée, à 39°C., on trouve que son pouvoir de glycolyse est égal à la différence existant entre le pouvoir du sang dont elle est extraite et celui de la même quantité de sang entier. Donc, pour déterminer exactement la teneur d'un sang en glycolysine, il ne faut pas le défibriner d'abord, sous peine de commettre une erreur de 1/10 environ, mais procéder comme avec le sang B.

Cette méthode serait inexacte si le chien était bien nourri ; car *son sang peut renfermer assez de glycogène*, pour que la production d'une assez grande quantité de sucre, dans les premiers instants de la saignée, vienne fausser les résultats. Cl. Bernard ne semble pas avoir soupçonné cette *glycogénie hématique*. Voici la preuve de sa réalité.

En effet, MM. R. Lépine et Barral ont fait connaître de nouveaux faits intéressants le 22 juin 1891 à l'Académie des Sciences. Les voici :

A un chien à jeun depuis plus de 24 heures, ils ont

fait une saignée artérielle, en faisant tomber le sang<sup>1</sup> dans du sulfate de soude à plus de 90° C., pour doser le sucre initial.

Ils recueillirent quatre autres portions de sang dans quatre ballons, renfermant du sable à 39° C. De ces quatre portions, la première resta 15 minutes à 39° C., la deuxième 30 minutes, la troisième 45 minutes et la quatrième 1 heure. Ils dosèrent le sucre dans chacune, en le versant dans le sulfate de soude à plus de 90° C. Par chaque quart d'heure, à 39°, ils trouvèrent une *perte successive* de 12, 7, 5, 4 pour 100. Or, si l'on procède de même avec un chien bien nourri de soupe, on trouve que la perte du premier quart d'heure est presque nulle.

La glycolysine se dégage-t-elle donc plus tardivement des globules blancs, quand le chien est bien nourri ? Non, car il y a souvent même augmentation de sucre dans le premier quart d'heure, et plus encore dans le sérum obtenu par centrifugation du sang d'un chien bien nourri de soupe et maintenu une heure à 39° C.

Or, la glycolysine se trouve dans les globules blancs, non dans le sérum. Donc *il se produit du sucre dans le sang*, et même dans le sérum, probablement aux dépens du glycogène, dont l'existence dans le sang serait constante, d'après M. Arnaud, inconstante d'après d'autres auteurs.

Pour connaître la quantité du sucre ainsi produit, il faut s'opposer à la glycolyse.

Dans ce but, on reprend l'expérience primitive en fai-

sant tomber les quatre portions de sang qui suivent la première, goutte à goutte, dans le sable à 58° C. et l'on trouve par quart d'heure, *un gain* de 18, 2 0/0. Ce sang est donc riche en glycogène; on l'isole facilement par la méthode de Brücke.

L'addition de salive au sang n'augmente pas la quantité de glycose; donc le ferment diastasique du sang n'a pas besoin de la ptyaline.

Si l'on apprécie fort exactement le pouvoir glycolytique du sang d'un chien *inanitié*, en soustrayant de la quantité initiale, la quantité de sucre obtenu, après chauffage d'une heure à 39° C., il n'en est pas de même du sang d'un chien *bien nourri*, car on n'obtient alors que la *perte apparente*.

Pour trouver la *perte réelle* il faut ajouter à l'apparente la quantité de sucre qui, en sus de la quantité initiale, s'est produite pendant le même temps. Cette quantité est probablement égale au gain que l'on obtient rapidement en chauffant à 58° C. A ce degré, la saccharification du glycogène est très prompte, donc en ne dosant le sucre qu'au bout d'une heure, on est sûr de doser (comme sucre) la totalité du glycogène du sang.

Les tissus, les muscles surtout, peuvent détruire *par eux-mêmes* la glycose, mais ils en détruisent bien davantage quand le sang est riche en glycolysine, d'après les expériences de circulation artificielle faites par M. Lépine sur une patte de chien.

Le pancréas semble n'être que la *source principale*,

mais non exclusive du ferment, car, après son ablation totale, le sang possède encore un certain pouvoir de glycolyse. Il est possible que certaines glandes intestinales aient une *action vicariante*, comme Martinotti le croyait pour les glandes de Lieberkühn. Mais combien de temps après l'extirpation totale du pancréas persiste ce pouvoir glycolyseur du sang ?

En tous cas, le pancréas est bien la source fondamentale, prépondérante du ferment glycolyseur, car son ablation totale amène toujours le diabète, et il suffit de conserver *un dixième environ* de pancréas pour empêcher le diabète de survenir. En outre, c'est un fait bien prouvé, qu'un grand nombre de nécropsies chez l'homme mort du diabète, présentent des lésions importantes dans le pancréas, telles que : atrophie, dégénérescence graisseuse, calculs, altérations cancéreuses, sclérose péri-acineuse, etc., comme nous le verrons plus bas. C'est surtout M. Lancereaux qui a le plus attiré l'attention sur les lésions du pancréas dans le diabète ; mais ces lésions ne caractérisent pas nettement le diabète maigre, comme il l'a cru ; de nombreuses autopsies en font foi, affirme M. Lépine.

En résumé, les diabétiques présentent une *énorme diminution du ferment glycolyseur* dans le sang ; c'est pourquoi la destruction du sucre est fort diminuée, et la glycémie est fort augmentée. Pour parler d'une manière concise, l'hypoglycolyse conditionne essentiellement l'hyperglycémie. La surproduction du sucre par le foie est un

élément important du diabète, il est vrai, mais un élément *contingent*, et probablement secondaire, ajoute M. Lépine.

A l'état normal, le ferment glycolytique est beaucoup plus abondant, chez le chien, dans le sang *de la veine porte*, que dans le sang de la veine splénique, ou dans le sang artériel ; il y est peu abondant quand le chien est privé de pancréas. Donc ce ferment provient bien de la glande pancréatique, pour la plus grande part au moins. Cette glande jouerait ainsi le rôle déjà indiqué, de *glande vasculo-sanguine*, comme l'ont affirmé MM. Lemoine et Lannois, en janvier 1891, dans les *Archives de médecine expérimentale*.

Il est à désirer que de nouveaux expérimentateurs contrôlent les expériences de M. Lépine, comme on a contrôlé celles de Méring et Minkowski.

#### LÉSIONS DU PANCRÉAS.

Depuis longtemps l'attention est éveillée sur les rapports du diabète avec les lésions du pancréas. Dès 1778, Cowley publiait l'observation d'un diabétique, dont le pancréas atrophie était plein de calculs. En 1821, Chopard rapportait un fait analogue. En 1864, Recklinghausen a relaté deux faits semblables. Baumel rapporte plusieurs observations de diabétiques, dont le pancréas, à l'autopsie, fut trouvé atrophie. Enfin Lancereaux et son élève Lapiere, distinguant dans le diabète trois formes

particulières : le *nerveux*, le *gras*, le *maigre*, rattachent ce dernier exclusivement à des lésions du pancréas, et, des premiers, établissent bien ce rapport. C'est ordinairement aux calculs pancréatiques, à une sclérose, et à une atrophie consécutive, qu'on a attribué la production du diabète, dans la plupart des observations. Mais on manque de détails histologiques précis. Le fait du diabète consécutif à l'extirpation totale ou à l'annulation complète du pancréas, a été prouvé ou confirmé, par MM. Méring et Minkowski, Lépine, Hédon et Gley, avons-nous vu.

Avant d'examiner les lésions, étudions l'*Anatomie normale du pancréas*. Pour la plupart des auteurs, les éléments glandulaires sont ordonnés par rapport *aux canaux excréteurs seulement*, et cependant ils avouent que le riche réseau vasculaire affecte une certaine indépendance à l'égard de ces canaux ; les ramifications secondaires n'affectent avec les vaisseaux aucun rapport constant. Pour M. Renaut (*Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, 1879, p. 247), des vaisseaux sanguins qui circonscrivent chaque lobule, se détachent des travées de tissu connectif renfermant des vaisseaux fins, qui cloisonnent le lobule. Les cloisons, en s'écartant et en se rapprochant tour à tour, constituent un système de travées arciformes à festons superposés, et dessinent une série de cordons caverneux irrégulièrement divisés en loges pseudo-aciniques communicantes. Les cellules glandulaires sont renfermées dans ces loges, et leur base repose sur la limite

extérieure des cordons, tandis que le sommet libre est séparé du sommet des cellules qui revêtent la face opposée, soit par une mince lumière, soit par du tissu fibreux. Les canaux pancréatiques se perdent dans le système caveux du lobule, et non dans chaque loge acinique. Les cellules glandulaires ne sont pas ordonnées par rapport à un canal centro-acineux, mais par rapport aux travées fibreuses sur lesquelles elles reposent, et par conséquent *aux vaisseaux intra-lobulaires* que soutiennent ces travées.

Le pancréas n'est point une simple glande en grappe analogue aux glandes salivaires, mais *une glande conglomérée, glande vasculaire sanguine*, du même type que le foie, où l'on a pu distinguer la glande jécorale propre et la glande biliaire.

Quant à l'*anatomie pathologique*, l'examen macroscopique est peu révélateur ; mais l'examen *microscopique* révèle des lésions avancées, qu'on peut regarder comme primitives.

*Autopsies Lépine.* — Chez un diabétique de 40 ans, qui excréta 300 à 400 grammes de sucre par jour, et qui était mort de pneumonie, M. Lépine trouva, affirmait-il, à la *Société des Sciences médicales de Lyon*, le 11 mai 1890, le pancréas, normal à l'œil nu, quoiqu'un peu mou. Mais, à l'examen histologique, les acini se révélaient entourés d'une zone de sclérose, caractérisée par des faisceaux de tissu scléreux. Cette *sclérose péri-acineuse* doit oblitérer les espaces lymphatiques péri-acineux qui résorbent la glycolysine, et que M. Renaut a spécialement

étudiés. Cette lésion est donc importante pour la pathogénie du diabète, car elle entrave ou annule la résorption du ferment qui détruit le sucre dans le sang.

En juin 1890, M. Lépine annonce à la même Société qu'il a fait l'autopsie d'un diabétique âgé de 54 ans, et mort 24 heures après son entrée à l'Hôtel-Dieu.

A l'œil nu, le pancréas semblait sain ; au microscope, il existait, ici encore, des bandes de tissu conjonctif autour des acini. Ces bandes pouvaient gêner la circulation lymphatique autour des acini, et par conséquent la résorption du ferment glycolytique.

M. Lemoine ajouta que, venant de faire l'autopsie d'un diabétique mort dans le service de M. Lannois, il trouva aussi un pancréas d'aspect normal, mais cependant atteint d'une sclérose très marquée, et peut-être même, d'une lésion glandulaire épithéliale, fait difficile à bien voir.

*Autopsies Lemoine.* — Il ne faut pas conserver le pancréas dans l'alcool, car ses cellules y subissent une sorte d'auto-digestion, et les résultats de l'examen histologique sont fort variables. MM. Lemoine et Lannois ont conservé leurs quatre séries de pièces dans le liquide de Müller ; ils ont coloré les tissus par l'éosine hématoxylique et par le carmin aluné. Trois séries appartiennent au diabète pancréatique de Lancereaux ; une autre à un diabète très ancien. Ce qui suit résulte donc de l'ensemble de quatre séries d'observations concordantes. Le fait dominant, c'est une *pancréatite interstitielle*, scléreuse et dif-

fuse, ayant causé un certain degré de dégénérescence des éléments cellulaires eux-mêmes.

Le squelette fibreux est hypertrophié. La plupart des lobules sont séparés par un tissu conjonctif dense, serré, semé de quelques noyaux. Il n'y a pas de prolifération récente, pas de cellules conjonctives embryonnaires infiltrant les espaces interlobulaires ou intralobulaires.

Des travées secondaires de tissu conjonctif partent des travées primaires pour enserrer des acini isolés ou des groupes d'acini, qui forment comme des îlots de parenchyme glandulaire.

Au milieu de ces travées sont les vaisseaux sanguins, qui parfois ont conservé leur calibre normal, et sont alors remplis de sang. Ordinairement on n'y distingue plus ni tunique externe ni tunique moyenne; leurs parois ne sont plus formées que par le tissu conjonctif voisin.

Quel est le point de départ de la sclérose? On voit, d'une part, dans les espaces interlobulaires, un début de sclérose des vaisseaux sanguins, se prolongeant dans l'intérieur du lobule; d'autre part, dans les espaces intralobulaires des plaques scléreuses à prolongements multiples se ramifiant entre les acini. Ces sortes de nodules fibreux présentent, parfois encore, une lumière appréciable. Ce doit être le vestige, tantôt de veines sclérosées, tantôt de points lymphatiques. Quelques-uns de ces points, encore reconnaissables, présentent un début de sclérose très manifeste, mais ceux-ci sont très rares, alors on en rencontre toujours quelques-uns dans un lobule normal.

Les *canaux excréteurs* sont peu atteints, leurs altérations sont inconstantes. Cependant quelques-uns sont sclérosés, à parois épaisses, et parfois même à lumière obstruée, avec quelques vestiges d'épithélium. En employant de plus forts grossissements, on s'aperçoit bientôt que la sclérose a bouleversé complètement le parenchyme glandulaire.

Un des caractères remarquables de cette sclérose, c'est que les cellules des *acini* sont comme disséquées par des faisceaux de fibrilles conjonctives, qui les divisent en segments dissemblables, comme nous les avons déjà vus diviser les lobules. Les faisceaux pénètrent entre les lobules, et finissent par les entourer d'un anneau complet. Il s'agit là d'une sclérose portant sur les canalicules *inter-cellulaires*. Les lésions sont de date plus ancienne au niveau des canalicules qu'au niveau des canaux excréteurs.

C'est aussi dans ces territoires glandulaires atteints de sclérose unicellulaire que les *cellules* elles-mêmes sont le siège de graves altérations. Leurs contours sont mal définis, le protoplasma est devenu clair, transparent, sans noyau ; l'éosine le colore uniformément en rose.

L'absence de noyau n'est pas constante. Là où la sclérose est moins marquée, le noyau, vivement coloré, est gonflé, volumineux, et parfois occupe toute la cellule. Par places apparaissent des cellules contenant deux et trois noyaux, puis de rares noyaux libres. Enfin on constate dans certains endroits un degré quelconque de dégénérescence graisseuse.

En résumé, deux points intéressants ressortent de l'étude de MM. Lemoine et Lannois : 1° le peu de lésion des canaux excréteurs de la *pancréatine* ; 2° une sclérose avancée des espaces interacineux et intercellulaires, sclérose débutant par le système vasculaire, surtout par les veines et les lymphanges, détenteurs de la *glycolysine*.

Ces résultats sont en opposition complète avec les lésions observées après la ligature du canal de Wirsung. Ici, en effet, la dilatation des conduits est la lésion primitive ; dans chaque lobule l'appareil excréteur tient tant de place, que la surface qu'il occupe est la plus importante ; enfin la longue survie de l'un des animaux d'Anozan et Vaillard (*Archives de physiologie*, 1884), a montré que cette dilatation générale des conduits aboutit à leur transformation fibreuse totale. La sclérose vasculaire n'est qu'une lésion tardive et accessoire ; la sclérose intra-acineuse et unicellulaire est à peine mentionnée (Voir la thèse de M. Giorgi : *Du diabète sucré en rapport avec les lésions du pancréas*. Lyon, décembre 1890). Pourquoi cette opposition ? ajoutons-nous ; parce que, dans la maladie naturelle, la lésion du pancréas procède de dedans en dehors ; dans la maladie artificielle, inversement, de dehors en dedans. Il faudrait pouvoir *léser artificiellement*, non les canaux excréteurs, comme on l'a fait jusqu'ici, mais les *veines et les lymphanges*. Ces constatations concordent avec celles de M. Hédon, après injection de paraffine et ligature des canaux de Wirsung. Mais, comme il enlève en outre la portion verticale du pancréas, pour provoquer

une lésion complète, il trouva aussi l'élément *glandulaire* profondément altéré. Il aurait donc produit une pancréatite mixte, interstitielle et parenchymateuse.

D'autre part, les expérimentateurs qui ont lié le canal de Wirsung ont noté expressément l'*absence de glycosurie*. Mais ceux qui ont lié le canal, puis injecté des corps étrangers, ont noté la glycosurie, dois-je ajouter. Il y a concordance entre la contradiction des faits anatomiques observés dans les deux cas et l'opposition des résultats cliniques d'une part, expérimentaux d'autre part.

Ces faits confirment les idées de M. Lépine sur la physiologie du pancréas et la pathogénie du diabète. Tout existe en double dans le pancréas comme dans le foie ; l'un est une glande conglomérée, glycogénique et biliaire ; l'autre est une glande également conglomérée, mais élaborant des ferments digestifs, la *pancréatine*, et un nouveau ferment, destructeur du sucre, la *glycolysine*. La pancréatine sort de la cellule par l'extrémité dirigée vers le canalicule excréteur, en rapport *avec l'intestin* ; la glycolysine, par le pôle opposé, en rapport *avec les vaisseaux*. La sclérose vasculaire explique assez bien la diminution de glycolysine, constatée dans le sang des diabétiques, par M. Lépine.

Il reste encore bien des points obscurs. Est-ce la *cellule* qui, primitivement malade, est incapable d'élaborer la glycolysine, et entraîne l'irritation et la sclérose du tissu conjonctif et des vaisseaux ? Est-ce la sclérose primitive des canalicules intercellulaires et des vaisseaux qui, par

la compression progressive, amène la déchéance de la cellule? Il est probable, qu'ici comme pour le foie, il existe quelques *types extrêmes* de pancréatite parenchymateuse et de pancréatite interstitielle, et que le type ordinaire est le *type mixte*.

Mais comment expliquer ce fait de pathologie *naturelle*, qu'il existe des points où la sclérose, moins avancée qu'ailleurs, semble garder aux éléments glandulaires, peut-être encore sains, leur disposition normale, en face du fait de pathologie *expérimentale*, qu'il n'y a glycosurie que lorsque la presque totalité de la glande est enlevée? Pour élucider ces questions, il faudrait, d'un côté, ne léser primitivement que les vaisseaux pour provoquer la pancréatite *interstitielle pure*; d'un autre côté ne léser que le tissu glandulaire, pour produire la pancréatite *parenchymateuse pure*; enfin dans une troisième série d'expériences, léser à la fois les vaisseaux et le tissu glandulaire pour récolter une *pancréatite mixte*. Peut-être ces expériences donneraient-elles par surcroît la réponse à la dernière question. C'est aux expérimentateurs expérimentés à trouver le meilleur manuel opératoire pour réaliser ces lésions.

Connaissant les lésions provoquées de dehors en dedans qui produisent, soit le diabète artificiel, soit seulement un simili-diabète, il eût été intéressant de les comparer avec les lésions spontanées, provenant des lésions engendrées de dedans en dehors qui produisent le vrai diabète naturel chez les chiens, pour comparer lésions et

symptômes et pour faire des expériences thérapeutiques concluantes. Dans ce but, je me suis transporté à l'école vétérinaire d'Alfort, et j'ai exposé la question à M. Trasbot, directeur de l'école. M. Trasbot m'a répondu qu'on ne sait rien et que rien n'a été fait dans ce sens, et que le diabète est très rare chez les chiens et chez les autres animaux, au moins en apparence, car on n'y pense pas, et par conséquent on ne le cherche pas. J'ai appelé l'attention des vétérinaires sur ce point, et demandé que pour les animaux comme pour les hommes, dans la plupart des maladies, on fasse l'examen de l'urine. Alors on pourra déceler le diabète, et faire les comparaisons et les expériences de thérapeutique animale que j'aurais été heureux de pouvoir constater, afin de voir comment on pourrait les adapter à la guérison du diabète humain.

Après avoir étudié les lésions et les symptômes du diabète expérimental chez le chien, je ne puis donc malheureusement étudier les mêmes symptômes et lésions dans le diabète naturel de cet animal, mais ayant déjà vu les lésions du diabète naturel de l'homme, il me reste à voir les symptômes de ce même diabète tels qu'on peut les étudier dans nos hôpitaux. C'est pourquoi je publie les observations suivantes sans pouvoir encore les rattacher avec certitude, au peu que nous savons des lésions du pancréas humain, dans le diabète pancréatique que nous étudions.

## OBSERVATIONS

---

### OBSERVATION I

Le nommé Nou... Em..., âgé de 45 ans, jardinier, est entré à l'Hôtel-Dieu, le 23 juin 1891, dans le service de M. Lancereaux, après avoir été soigné à la Pitié, du 12 novembre au 25 décembre 1889, dans le service de ce même médecin des hôpitaux.

Il est atteint d'impaludisme contracté en Afrique, de 1867 à 1872, et de *diabète pancréatique*, depuis avril 1887. Il n'a eu ni épistaxis, ni migraine dans sa jeunesse.

Sa famille semble exempte d'herpétisme.

En février et en mars 1887, cet homme ne buvait pas beaucoup, un litre par nuit lui suffisait, car il travaillait surtout la nuit. En avril, il constata soudain que sa soif et son appétit augmentaient beaucoup, que ses forces diminuaient, et que ses fonctions génésiques s'affaiblissaient. Il dut cesser son travail.

Un pharmacien auquel il demanda des pilules pour apaiser sa soif, eut l'idée d'analyser ses urines; il trouva 70 grammes de sucre par litre. Le malade urinait alors 7 litres; il aurait donc excrété 490 grammes? de sucre, en avril 1887. Depuis lors la polyurie a continué; elle s'est même élevée jusqu'à 12 litres, elle est actuellement de 6 à 7 litres. La vue s'est affaiblie, ainsi que la mémoire.

Urines du 23 juin. D. 1038, beaucoup de sucre, pas d'albumine.

Examen du 24 juin : légère calvitie; craquements articulaires,

artères scléreuses, cœur légèrement hypertrophié avec exagération du deuxième bruit; blépharite ciliaire.

Il n'existe pas une grande émaciation. Poids 60 kilogrammes, perte de 10 kilogrammes depuis le début ; il pesait alors 70 kilogrammes.

Je constate en juillet : gencives et dents en mauvais état ; balanite évidente, avec prurit scrotal, œdème malléolaire des pieds ; dégoût de la viande et du pain ; 6 litres d'urine en 24 heures. La polydipsie et la polyurie existent toujours ; la polyphagie n'existant plus, l'autophagie deviendra probablement intense. Quoi qu'il en soit, tels sont bien les symptômes du diabète pancréatique, car la maigreur date du début.

#### OBSERVATION II

Le nommé Poi..., âgé de 33 ans, fumiste, est entré à l'Hôtel-Dieu, le 6 avril 1891, dans le service de M. Bucquoy.

Son père serait mort à 52 ans, d'une bronchite qui aurait duré 9 mois. Le malade est nerveux et de famille nerveuse ; il est sujet aux migraines. Il y a trois mois et demi, il fut pris d'enrouement ; presque d'aphonie pendant 8 jours, et perdit peu à peu ses forces. En même temps son appétit et sa soif augmentèrent notablement. La langue devint sèche et les dents commencèrent à se déchausser. Le seul grand phénomène morbide fut la polyurie. Il y a deux mois, le malade excréta 9 à 10 litres d'urine par jour. Malgré la grande quantité de nourriture qu'il prenait, il maigrit considérablement.

*Examen du 7.* — A son entrée dans le service, le malade est fort maigre, surtout des membres ; sa peau est sèche, rugueuse, mais il n'éprouve pas de démangeaisons. Il a des insomnies continuelles. Depuis une quinzaine de jours il existe des trou-

bles de la vue, il y a des points noirs dans le champ visuel. L'appétit va augmentant, il boit 5 à 6 litres et mange d'autant.

Les dents sont branlantes, trop longues et noirâtres à leur base ; déjà plusieurs sont tombées.

La langue est brune, il existe du pyrosis ; les aliments semblent brûler l'œsophage.

Il y a pesanteur d'estomac, mais sans vomissements. La constipation est très intense, avec des coliques très fortes et des flatuosités, mais le ventre est souple, non douloureux.

Le pouls est lent et frémissant, comme s'il y avait plusieurs pulsations successives.

Le cœur bat lentement à la pointe, il existe un souffle systolique très localisé ; c'est donc une insuffisance mitrale.

Le sommet des poumons est suspect, surtout à gauche. En arrière, la tonalité est élevée dans la fosse sus-épineuse gauche ; la respiration y est rude ; l'inspiration surtout y est saccadée, la voix y résonne davantage : le diabétique est devenu tuberculeux.

L'affaiblissement des fonctions génitales a été aussi brusque que la polyurie, il remonte à janvier.

Il y a balanite et prurit scrotal. On constate la glycosurie.

*Examen du 17 avril.* — Le malade tousse depuis trois jours. Dans les fosses sus-épineuses la respiration est rude, et l'expiration prolongée, surtout à droite. Le souffle mitral est persistant.

*Examen du 4 mai.* — Pendant 3 à 4 jours, il a existé un œdème assez intense à la région lombaire et aux cuisses. Cet œdème disparaît sans cause connue. Les poumons ont été congestionnés ; ils reviennent peu à peu à leur état normal. Il reste une expectoration abondante, avec crachats épais très adhérents au vase.

La quantité des urines oscille entre 11 et 12 litres. L'œdème et la congestion pulmonaire équivalent à une *polyurie interne*.

Le 6 mai. — La glycosurie a semblé diminuer; au lieu de 77 gr. 70, chiffre du début, il n'y a que 65 grammes de glycose par litre, mais le 6 juin il y en a 73 gr. 25, et le 6 juillet, 69,50. Par contre, le poids du malade baisse assez rapidement : 57 kg. 500 le 24 avril, 56 kg. 500 le 2 mai, 56 kg. 900 le 9 et le 16 mai, 56 kilogrammes le 24 et le 30 mai, 55 kilogrammes le 5 juin, 53 kg. 500 le 13 juin; mais 58 kilogrammes le 20, avec œdème; 62 kilogrammes le 27, jour de la plus grande polyurie; 64 kilogrammes le 4, avec œdème. L'augmentation apparente coïncide avec celle de la polyurie interne.

Le 2 juin. — Survient une laryngite. Il existe un œdème des membres inférieurs.

1<sup>er</sup> juillet. — Ce qui paraît congestionné maintenant, c'est le sommet du poumon droit. La respiration y est plus rude et les tissus sont mats. L'œdème est devenu considérable.

Le 5 juillet. — On commence des injections de méthyl-phényl-pyrazol carbonique iodé, le médicament que vient de recommander M. Germain Sée, et le lendemain, on constate que la diurèse a doublé : 14 litres au lieu de 7 litres (On devrait bien donner à ce médicament un nom médical simple, par exemple : *diourine*, *catourine* ou *mingine*, qui indiquerait sa propriété mictionnante).

La grande faim du malade, sa grande soif persistent toujours.

D'après le relevé des chiffres quotidiens, la polyurie externe oscille entre 8 et 12 litres, sauf 15 litres le 27 juin. Le 5 juillet, la diurèse n'est que de 7 litres et l'œdème augmente. C'est pourquoi le 6, on injecte deux seringues de Pravaz de pyrazol, une le matin et une le soir, résultat 14 litres; le 7 et le 8 *idem.*, résultat *idem.*, le 9 et le 10, 15 litres sans pyrazol. L'œdème diminue d'autant, mais il reparaît intense, aux membres inférieurs, dès que le malade a marché. La polyurie interne, qui est en raison inverse de l'externe, menace l'existence du malade plus vite

que la cachexie diabétique; le pyrazol prolonge donc sa vie en ramenant la polyurie externe. Paradoxe apparent, dans l'état actuel des choses, plus le malade urine, c'est-à-dire excrète *au dehors* des principes vitaux, plus il prolonge la durée de sa vie; mais ces principes vitaux étaient déjà excrétés, ils infiltraient les tissus. Le malade s'en va sur sa demande.

### OBSERVATION III

Le nommé Bocq..., âgé de 45 ans, camionneur, est entré le 23 février 1894, à Necker, salle Chauffard, n° 5, dans le service de M. Rendu.

*Antécédents héréditaires.* — Inconnus. Comme cocher d'omnibus, il buvait plusieurs litres de vin par jour, et le matin un marc, un rhum.

*Maladie actuelle.* — Il y a deux mois, fatigue insolite. *Grand amaigrissement* depuis un mois.

Troubles digestifs. Bouche sèche, langue épaisse, soif vive. Boit 5 à 6 litres par jour, dont 2 litres et demi la nuit. Boulimie très accentuée. Digestion bonne, mais gargouillements abdominaux.

Constipation; n'a pas été à la garde-robe depuis 5 jours, rend très peu de matières fécales.

Urine beaucoup plus et beaucoup plus souvent; se lève 5 à 6 fois par nuit, mais seulement depuis un mois. Urine claire, sucrée réaction de Fehling très nette.

Troubles pulmonaires. Toussotte depuis 15 jours. Bruits normaux. Troubles circulatoires nuls.

Troubles nerveux. Apathie; tendance au sommeil; fatigue douloureuse à la partie antérieure des cuisses.

Vue légèrement affaiblie; éblouissements? Anaphrodisie très marquée.

*Traitement.* — Deux pots de macération de quinquina. Deux grammes de carbonate de lithine effervescente. Arséniate de soude. Vin de quinquina.

26 février. — Urine 7 litres depuis hier 4 heures. Sucre, 83 grammes par litre. Urée 8 gr., 60 par litre, le dixième du sucre environ.

27. — Douleurs d'estomac. Extrait thébaïque 0,05. Du 26 février au 1<sup>er</sup> mars, 7 à 8 litres d'urine.

2 mars. — Urine 5 litres et demi. Sucre 62 grammes. Urine 8 litres.

3 et 4. — Au sommet gauche, en arrière, respiration soufflante, expiration prolongée. Tousse beaucoup. Vésicatoire volant ; extrait thébaïque 0,05 ; 4 pilules belladone à 0,01.

7. — Extrait thébaïque, 3 pilules à 0,05. Sucre 54 grammes. Urée 5 grammes par litre, le dixième du sucre environ. Urine 9 litres.

8. — Ergotine 2 grammes. Urine 9 litres et demi.

9. — Urine 11 litres.

10. — Urine 13 litres, malgré l'ergotine. Hier soir a vomi ses aliments, toussé moins. Réflexes rotuliens conservés. Ergotine 2 grammes. Bromure de potassium 2 grammes.

10 juin. — Urine 13 litres. Sucre 92 grammes.

11. — Mauvaise nuit, nausées, palpitations de cœur. Urine 13 litres.

12. — Urine 11 litres. Sucre 60 grammes.

15. — Urine 13 litres.

16. — Urine 14 litres.

17. — Urine 12 litres. Poids 69 kilogrammes; jusqu'au 2 juillet l'urine oscille entre 11 et 14 litres.

27. — Urine 13 litres. Poids 68 kilogrammes.

2 juillet. — Urine 13 litres. Sucre 60 grammes.

3. — Urine 11 litres.

6. — Urine 12 litres et demi. Le malade s'en va sur sa demande. Diabète pancréatique vrai.

Si l'on peut oser conclure à la courbe de l'urée, des deux seuls chiffres donnés, elle serait parallèle, et inférieure de 1 dixième à celle de la glycose, confirmant l'affirmation de M. Hédon, pour le diabète permanent.

#### OBSERVATION IV

Le nommé Serp..., âgé de 37 ans, typographe, est entré le 25 mars 1891, salle Woillez, à Lariboisière, dans le service de M. Landrieux.

*Antécédents héréditaires nuls ; personnels.* — A 3 ans, affection oculaire ; à 5 ans, rougeole ; deux blennorrhagies. En 1881, bronchite sérieuse, prise au camp, par un temps pluvieux ; soigné à Belfort.

En 1889, syphilis soignée au midi. En 1889-1890, se sent devenir nerveux, agité. En 1891, pneumonie droite, soignée à la Pitié ; au bout de quinze jours, va à Vincennes.

*Maladie actuelle.* — A Vincennes, l'appétit et la soif vont croissant. Reprend son travail. Deux mois plus tard, la faim et la soif sont devenus intenses ; constipation progressive, amaigrissement continu.

Le 20 mars. — S'est senti si faible qu'il a dû cesser son travail.

Le 25 mars. — Jour d'entrée, il ne pèse que 51 kilogrammes, émet 8 litres d'une urine contenant 83 pour 100 de sucre.

3 à 4 mois après être sorti de Vincennes, a ce qu'il appelle des pertes, c'est-à-dire des taches blanches, gluantes, qui empesaient son linge de corps ; le garçon d'hôtel reconnaît le diabète et lui conseille l'hôpital.

Troubles digestifs. Soif inextinguible, faim très grande. La

constipation devient habituelle, mais cède à une grande absorption de liquides. Dents et gencives en mauvais état depuis la jeunesse, mais en plus mauvais état depuis le diabète. Bouche sèche le matin, quoique le malade boive la nuit. Depuis un mois environ l'appétit diminue ; il ne peut plus voir la viande. Maigreur extrême des membres et de la poitrine. Troubles nerveux. Tremblement irrégulier des mains et du visage, ressemblant à des tics nerveux.

Réflexes rotuliens abolis. Ne pense plus aux femmes depuis 8 mois ; impuissance complète depuis 2 mois 1/2. Balanite et prurit scrotal.

Troubles pulmonaires. Respiration rude, soufflante, vers les sommets, en avant et en arrière, et expiration prolongée. Au sommet gauche, craquements nets de tuberculose. Poitrine bombée des emphysémateux ; creux sus-claviculaire des tuberculeux. Souffle rude et sifflant, étendu en avant, à gauche. Sueurs nocturnes.

Depuis environ un mois, jambes enflées, c'est-à-dire depuis qu'il a perdu l'appétit. Vers le 8 juillet pèse 59 kilogrammes.

La glycosurie oscille entre 60 et 80 grammes par litre ; elle s'est élevée à 360 grammes par 24 heures.

#### OBSERVATION V

Le nommé Deb..., âgé de 48 ans, profession de colporteur, ancien marchand de vins, tempérament calme, est entré le 9 juillet 1891, à Laënnec, salle Damaschino, dans le service de M. Straus.

*Antécédents héréditaires.* — La mère du malade semble être forte, mais nerveuse. Pas de renseignements sur le père.

*Antécédents personnels.* — Le malade a eu la rougeole, puis une courte fièvre qu'on avait qualifiée de typhoïde, à l'âge de 20 ans. Sa femme est morte tuberculeuse il y a 7 ans. Il y a

16 ans un de ses enfants est mort de convulsions à l'âge de 3 mois.

Il a eu la blennorrhagie il y a environ 12 ans, avec rhumatisme articulaire au genou.

Il y a 3 ans, étant tombé d'un premier étage, il cracha le sang pendant près d'un an.

*Maladie actuelle.* — Il y a 18 mois environ, le malade s'aperçoit que ses forces diminuent, il a des douleurs d'estomac et d'autres douleurs du côté gauche. Il y a 6 mois, il s'étonna de voir augmenter notablement sa soif; il buvait 4 à 5 litres; et sa faim: il mangeait comme 2 ou 3 hommes. Il urinait environ 3 litres par jour d'une urine bien claire. Depuis quelques mois les gencives se déchaussent, et les dents deviennent branlantes.

Troubles nerveux. Pas de prurit pénien ou scrotal, mais depuis un an, impuissance génésique absolue, et pensées de suicide, repoussées du reste. Depuis 2 ou 3 ans, vue trouble, plus encore depuis un an environ. — Pas de constipation; peu d'amaigrissement apparent, mais de 97 kgr. il est descendu maintenant à 75 kilogrammes environ. Les doigts des mains sont très volumineux comme dans l'acromégalie, et les ongles très incurvés: les pieds sont forts; le malade ne peut dire depuis quand. Respiration rude, soufflante à gauche, en haut et en arrière, surtout à l'inspiration. La liqueur de Fehling décèle du sucre dans l'urine.

En février, M. Lépine a aussi eu à Lyon une acromégaliennne atteinte de diabète sucré.

#### OBSERVATION VI

La nommée Arg... Clém..., âgée de 19 ans, profession giletière, tempérament très nerveux, entrée le 24 mai 1891, salle Monneret, lit n° 27, à Laënnec, dans le service de M. Strauss.

Sa mère est très nerveuse, et sujette à de grands accès de

colère; elle a une affection oculaire. Le frère et les deux sœurs de la malade sont aussi très nerveux; tous deux ont eu des convulsions. Le frère a aussi une affection oculaire.

La malade a eu la gourme et une méningite avec convulsions, vers l'âge de 2 à 3 ans.

Vers 14 à 15 ans, elle a eu une chloro-anémie qui aurait duré 3 ans. Elle fut réglée à 17 ans, mais très laborieusement. A 18 ans, elle eut des maux d'estomac et des vomissements aqueux qu'elle attribue à de vives contrariétés, car elle est *très émotive*. Les règles se sont arrêtées vers le commencement de 1877, à la suite d'une grande colère, après un travail nocturne exagéré.

Elle sentit alors des démangeaisons à la vulve, qui était rouge, irritée. La langue était épaisse, la bouche sèche, *sans salive*; les gencives douloureuses. Elle avait toujours soif, et urinait beaucoup, même la nuit; l'urine était gluante et tachait le linge. Mais l'appétit n'était pas encore modifié.

Un médecin consulté reconnaît le diabète sucré et fait suivre un régime où il entre de l'arsenic.

L'appétit devient exagéré. On lave la vulve au bicarbonate de soude, et le prurit cesse au bout de 2 mois. La malade maigrit beaucoup, et souffre des reins, du dos, de l'estomac; elle se fatigue facilement, s'ennuie beaucoup, et se trouve toujours prête à pleurer. Elle eut des troubles de la vue et des crampes dans les jambes. La quantité d'urine, qui, au début, était de 3 à 4 litres, tombe à 3 et 2 litres. D'après une analyse faite alors, il y aurait eu 15 à 18 grammes de sucre par litre. Mais la lassitude, l'ennui, l'émotivité persistent toujours.

Le 21 mai. — A son entrée, la malade dort peu quoiqu'elle ne se lève plus la nuit pour uriner.

Son imagination la fait rêver, en plein jour, d'impossibilités étranges. La pupille est contractée.

Juillet. — Il y a toujours des douleurs dans le dos et dans les

épaules, et des crampes aux jambes. Le réflexe rotulien est nul ; il y a du tremblement épileptoïde. Dents et gencives sont saines ; langue sèche, salive rare. La malade a toujours faim ; elle digère bien, mais elle est constipée ; urines sucrées, sans albumine.

C'est un diabète maigre et nerveux bien net.

*Analyse des urines.*

22 mai. — Densité 1042. Quantité 2 litres. Sucre par litre, 80 grammes. Sucre total 160 grammes. Urée l. 15 grammes, Urée totale 30 grammes.

23. — Densité 1040. Quantité 2 lit. 1/2. Sucre par litre 75 gr. 20. Sucre total 188 gr. 10. Urée l. 17 gr. 34. Urée totale 43, 35.

24. — Densité 1039. Quantité 3 litres. Sucre par litre 87 grammes. Sucre total 261 grammes. Urée l. 16 gr. 65. Urée totale 49 gr. 95.

25. — Densité 1039. Quantité 2 lit. 1/2.

26. — Densité 1040. Quantité 3 litres. Sucre par litre 82 grammes. Sucre total 246 grammes. Urée l. 15 gr. 7. Urée totale 4 gr. 80.

28. — Quantité 4 litres.

1<sup>er</sup> juin. — Densité 1036. Quantité 3 lit. 1/2. Sucre par litre 60 gr. 5. Sucre total 211 gr. 75. Urée l. 12 gr. 8. Urée totale 44 gr. 8.

14 juin. — Densité  $x$ . Quantité 2 lit. 1/2. Sucre par litre 69 gr. 8. Sucre total 175 gr. 50.

La glycosurie et l'azoturie sont parallèles, l'azoturie est le cinquième environ de la polyurie. Or, tels sont les caractères du diabète permanent, d'après M. Hédon.

OBSERVATION VII

Le nommé Rog..., âgé de 42 ans, valet de chambre, est entré le 12 août 1890, salle Woillez, à Cochin, dans le service de M. Dujardin-Beaumetz.

*Antécédents héréditaires.* — Le père est mort d'une fièvre typhoïde ; la mère est morte paralysée ; ils étaient très nerveux. Un frère est mort tuberculeux ; un autre d'accident.

*Antécédents personnels.* — Homme très nerveux ; face naturellement vultueuse. En 1872, a eu la fièvre typhoïde. Maladie actuelle. En 1881, fut soigné pour une *maladie du foie, suite d'éthylisme*, dont les conséquences pèsent sur toute sa vie. Il prit alors du lait et de l'eau de Vichy, et n'eut pas d'ictère ; il guérit, du moins en apparence. Il a continué de boire, et crache des pituites le matin.

En juin 1888, il sentit plus que jamais une soif vive ; on analysa les urines et l'on y trouva du *sucré* ; affaiblissement de la vue et de la mémoire. Il y a une légère émaciation, furoncles aux fesses.

En mars 1889, il maigrit de plus en plus et entre chez M. G. Sée, à l'Hôtel-Dieu, prend de l'*antipyrine*, et sort amélioré, en juin. Il va aux champs, boit du lait, des fruits, etc., sans souci du régime imposé.

En janvier 1890, il revient à Paris, ne peut travailler que 16 jours, et le 12 août entre à Cochin.

Jambe droite très enflée, genou droit atteint d'hydarthrose. Urine 6 litres par jour, 67 grammes sucre par litre. Régime rigoureux : gloton et viande, diminution de la glycosurie. Mais à différentes reprises vomissements bilieux, et crises de douleurs très vives. Gencives déchaussées ; dentition mauvaise.

En janvier 1891, il prend du *jambul* et la glycosurie descend

plusieurs fois à zéro. En février le jambul est épuisé, le *sucré* *reparaît*, et le malade reprend de l'antipyrine. Urine 3 litres par jour, 60 grammes sucre par litre.

Le 4 avril, vomissements bilieux, douleurs au niveau de l'épigastre, foie hypertrophié, grosse rate.

Le 5, *ictère*, qui s'accroît le 6, selles décolorées, pigment biliaire dans les urines, qui sont rouges et rares; un demi litre environ, 3 accès graves se sont succédés en avril et l'on a cru le malade perdu. On a trouvé de l'albumine dans l'urine. La succession des faits est ici : *éthylisme*, *hépatite biliaire*, c'est-à-dire cirrhose hypertrophique de M. Hanot, et un *diabète* qui semble être *jécoral*. Mais ce diabète pourrait être jécoral et pancréatique simultanément, car il y a eu maigreur dès le début.

Le 18, régime lacté; forces diminuées; vertiges, vue s'affaiblissant de plus en plus.

13 juillet. Troubles digestifs. Depuis un an, bouche sèche, *sans salive* amère, avec accès de soif, mais depuis 6 mois la soif est très diminuée. Le lait constipe beaucoup le malade, il ne va guère à la selle qu'à force de purgatifs; mais il digérait bien. Le 16 juillet, il digère mal, et vomit ce qu'il prend; il perd l'appétit. Troubles nerveux. Contrariétés nerveuses engendrées par lui-même. Peu de mémoire. Vue très faible. Depuis un an défaillance génitale matérielle, qui progressivement devient défaillance, même imaginative. Depuis 6 mois au dos et aux cuisses démangeaisons, avec sensation d'aiguilles enfoncées dans la peau. Fortes migraines. Depuis 2 mois, ce prurit a cessé, il est scrotal et il y a balanite. Réflexe rotulien conservé dans les contrariétés, l'abdomen se gonfle et le malade étouffe. Poids. En 1888, 100 kilogrammes; il y a 6 mois, 65 kilogrammes; il y a 3 semaines, 70 kilogrammes, le 15 juillet 70 kilogrammes.

Nous avons donc encore notre diabète maigre et nerveux,

c'est-à-dire pancréatique, ici pancréatique et jécoral probablement. Troubles pulmonaires.

Le 14 juillet. — Je trouve à droite matité et respiration rude, avec des craquements légers, vers le sommet en avant et en arrière, et retentissement des bruits du cœur jusqu'à l'extrême côté droit. Il y a déjà des sueurs nocturnes.

Le malade se tuberculise. Il a eu cette nuit un accès biliaire, mais moins violent que les précédents. Les membres inférieurs sont très maigres. L'urine est devenue rougeâtre, mais elle reste claire, elle contient : glycose, albumine, pigment biliaire. Il faudrait chercher le rapport entre la glycosurie et l'urée, entre la glycosurie et la glycémie, et comparer ces rapports avec ceux du diabète pancréatique non jécoral, pour déceler le rôle du foie, dans l'hyperglycémie diabétique des nerfs qui régissent le foie peut le faire réagir par une surproduction de sucre, car les fonctions de toutes les glandes sont sous la dépendance étroite des nerfs qui les animent. Du reste, M. Lépine lui-même avoue quelque part notre ignorance actuelle, quand il parle de l'action aveugle et inconsciente de l'organisme qui produit ou détruit le sucre comme la locomotive brûle le charbon.

L'examen histologique du foie et du pancréas sera d'un haut intérêt si on peut le réaliser.

En février 1891, à la Société des Sciences médicales de Lyon, à propos des coupes du pancréas normal d'un homme qui avait succombé à un diabète maigre, et dont on avait négligé d'examiner le foie. Gérard en exprime son regret en s'appuyant sur l'examen clinique de plus de 300 diabétiques et sur les diagrammes de foies relevés chez eux. Non seulement il avait trouvé le foie objectivement altéré chez 60 0/0 de ces malades, mais chez 35 0/0 des hommes, cette maladie du foie était d'*origine éthylique* comme dans notre observation et avait précédé le diabète.

Il existerait donc un *diabète éthylique* vrai, c'est-à-dire d'origine hépatique primitive, conclut M. Glénard ; le foie jouerait donc un rôle important dans le diabète en général, donc, sa présence du conflit entre la théorie hépatique et la théorie pancréatique il y a lieu de *chercher dans le foie* les lésions microscopiques qu'on cherche en vain dans le pancréas. M. Lépine avoue que le *diabète n'est pas toujours pancréatique*. Il peut y avoir plusieurs pathogénies, car il y a plusieurs diabètes sucrés.

#### OBSERVATION VIII

La nommée Aud..., âgée de 55 ans, mécanicienne, est entrée à Laënnec, le 8 mai 1891, dans le service de M. Straus, salle Monneret, n° 36.

*Antécédents héréditaires.* — Père mort d'une fluxion de poitrine ; mère morte avec une hydropisie.

*Antécédents personnels.* — A eu la rougeole, est très nerveuse. Vers 30 ans, douleurs rhumatismales intenses.

Depuis l'âge de 35 ans, grandes migraines. Depuis l'âge de 49 ans, pour monter les escaliers, étouffements et palpitations.

*Maladie actuelle.* — Injection de moules, éruption, *prurit vulvaire*, se croit empoisonnée.

Accès de faim et de soif formidables : boit 15 litres d'eau par jour et a toujours soif. Se lève la nuit pour boire et manger ; urine des quantités invraisemblables d'une urine claire, qui tachait sa chemise.

En trois mois perdit 12 kilogrammes  $1/2$ , et *maigrît beaucoup*, parfois infiltration des jambes. Constipation.

Il y a 4 ans, consulta un médecin qui reconnut le diabète sucré et l'envoya à Tenon.

M. Cuffer la mit au régime rigoureux. Le pain de gluten la gavait comme du mastic, c'est son expression.

Au bout d'un mois, elle sort améliorée, et se soigne chez elle.  
Pleurésie grave en 1891.

8 juillet. — Troubles nerveux. Est entrée à Laënnec il y a 2 mois, pour une *hémiplégie gauche*, survenue le 8 mai, pendant la nuit alors face déviée; vue troublée, voyait trois à quatre objets pour un. Côté gauche douloureux, œdématié. Sensibilités conservées. Mémoire affaiblie. Réflexes rotuliens abolis. Pas de sucre dans l'urine.

Depuis le commencement de juillet, *nouveau prurit vulvaire* réapparition du sucre, 45 grammes par litre.

Depuis la pleurésie, l'appétit est devenu normal, mais la grande soif persiste, avec la polyurie.

Bonne digestion, mais constipation. Diabète maigre et nerveux.

*Réflexions.* — Ce serait donc un diabète à *glycosurie intermittente*. Il y aurait grand intérêt à doser l'urée comparative-ment à la glycose, pour voir si les deux courbes sont *parallèles* comme dans la glycosurie permanente, ou *inverses* comme dans la glycosurie intermittente, avec prédominance de l'azoturie, comme M. Hédon l'a observé chez les chiens.

Que le diabète soit permanent ou intermittent, on pourrait instituer une diète carnée rigoureuse, pour voir si le rapport du sucre à l'urée est simple en moyenne, comme chez le chien, où il est de 3/2. On devrait aussi mesurer la glycolyse du sang, et contrôlant l'affirmation de M. Lépine, voir si elle est régulièrement de 1/5 dans les cas légers, de 1/10 dans les cas graves.

#### OBSERVATION IX

Le nommé B..., âgé de 42 ans, profession ajusteur, tempérament très nerveux, est entré le 30 décembre 1889, à Laënnec, dans le service de M. Straus.

*Antécédents héréditaires.* — Inconnus.

*Antécédents personnels.* — Le malade a eu la scarlatine étant enfant et en 1870, la fièvre typhoïde en 1882, et plusieurs blennorrhagies.

*Maladie actuelle.* — En 1889, le malade s'aperçoit que ses forces diminuent, surtout ses jambes ; pour pouvoir travailler, il se met à boire, et ne cesse que le 9 mai, car au matin il tombe de faiblesse, en se levant. Depuis le début, il a une faim considérable ; 4 livres de pain et environ une livre de viande par jour ; il buvait beaucoup de cidre mousseux et sucré, car il avait la bouche sèche. Les féculents lui donnaient la sensation de brûlure à l'œsophage et à l'estomac. Il urinait beaucoup, environ un litre chaque fois, dit-il. Il avait parfois une éruption discrète de boutons rouges sur les membres, sur la poitrine, au dos surtout ; ces boutons n'étaient douloureux qu'à la pression. Pas de furoncles. En juin, on soupçonne une syphilis, et l'on fait des frictions d'onguent napolitain, car on apprend que le malade avait une érosion balanique et des boutons à la tête, fin 1888 ; le résultat paraît avoir été d'accélérer le déchaussement des dents, déjà commencé.

*Troubles nerveux.* — En juillet, le malade, à la suite d'un bain sulfureux, sent des douleurs au-dessus de l'omoplate gauche, et des fourmillements aux jambes ; ses pieds sont engourdis ; il ne peut marcher. On lui applique des ventouses scarifiées, et on lui donne du seigle ergoté. La main tremble depuis plus de 10 ans, comme chez les éthyliques. Il a toujours été sujet aux crampes. Les réflexes, rotuliens sont très exagérés. La sensibilité est exaltée. Il y a impuissance génésique absolue.

*Troubles digestifs.* — Le malade est constipé, mais moins quand il mange du pain de gluten. Pas d'œdème. La *glycosurie* est intermittente. D'après le malade, quand il mange du pain de gluten pendant un mois, le sucre disparaîtrait. Or, voilà 2 mois qu'il en mange, et je trouve beaucoup de sucre dans l'urine, mais

le malade mange du pain ordinaire depuis 2 jours ; je ne puis donc vérifier. Marche avec des béquilles. C'est une *paraplégie*, le train postérieur seul est paralysé, à partir des hanches. Le malade a maigri ; il est vieilli ; avant 1889, il pesait 94 kgr. ; le 10 juillet 1891, il n'en pèse que 84 ; perte 10 kgr. C'est un diabète nerveux.

*Réflexions.* — C'est la sclérose conjonctive du pancréas et l'obstruction de ses canaux excréteurs qui causent les *troubles digestifs*, l'amaigrissement, la voracité, l'azoturie ; les autres symptômes, la glycosurie surtout, sont sous la dépendance de la fonction glycolytique du ferment spécial du pancréas, fonction entravée par la sclérose péri-acineuse. Les lésions bernardiennes du quatrième ventricule qui produisent la glycosurie et la polyurie, donc aussi la polydypsie, passagèrement si ces lésions sont passagères, durablement si elles sont durables, semblent prouver actuellement que le pancréas et le bulbe sont *dans une dépendance intime*. En réalité, dans presque toutes les observations de diabète pancréatique, on voit signaler des *troubles nerveux* caractéristiques. Si les lésions n'étaient que pancréatiques, c'est-à-dire *terminales*, elles pourraient guérir probablement, et expliqueraient le diabète sucré *intermittent*, comme dans cette observation et dans la précédente ; quand les lésions sont d'origine *centrale*, le diabète doit être incurable, comme dans la forme *permanente*, qui aurait une marche *plus rapide* que dans la forme intermittente, c'est-à-dire la forme *lente* de M. Hédon. C'est à vérifier chez l'homme.

En novembre 1890, M. Auché concluait à la Société des Sciences médicales de Lyon : 1° Il est prouvé que les *névrites périphériques* peuvent se développer dans le diabète ; 2° elles se traduisent cliniquement par des symptômes pouvant intéresser la motilité, la sensibilité, la nutrition et le système vaso-moteur. Leur tableau est souvent analogue à celui des névrites alcooliques ; 3° leur pathogénie n'est pas uniquement dans l'irritation des nerfs périphériques par le sucre. Elles peuvent provenir aussi de l'anhydrémie, de l'acétonémie, de la dénutrition générale et peut-être de substances chimiques encore mal définies, et circulant dans le sang des diabétiques.

Les maladies du pancréas doivent provoquer souvent une *péripancréatite*, puis une névrite partielle ou complète, permanente tant que dure sa cause, qui retentit fatalement sur le grand sympathique et par lui sur la moelle et sur le bulbe. On comprendrait cette action, même sans péripancréatite, les lésions du pancréas pouvant suffire à irriter les *nerfs pancréatiques*, et par eux les nerfs qui s'anastomosent avec le grand sympathique et leurs points centraux d'origine. Le diabète pancréatique et le diabète nerveux, loin d'être opposés, peuvent donc fort bien ne constituer qu'une seule et même affection.

Au point de vue de la forme *nerveuse* du diabète j'aurais aimé à donner l'observation d'un jeune homme de 22 ans, du service de M. Peter, parti trop tôt, car ce jeune homme était atteint de diabète sucré maigre, par

chagrin d'amour. Il avait de l'inappétence et il est devenu très rapidement tuberculeux. Il m'a confié qu'il allait partir, parce qu'on l'empoisonnait ; ce trait montre quel était son état mental. — Un autre cas raconté par M. Peter n'est pas moins caractéristique. Une dame marie sa fille à un marquis, la nouvelle marquise méprise sa mère ; la mère en conçoit un chagrin profond et durable, a le diabète sucré, se cachectise et meurt. Il y a ainsi des milliers d'exemples de diabète *nerveux maigre*, chez les prédisposés, qui tous tendent à prouver ma thèse. Mais les voies de l'innervation sont encore bien mystérieuses, pour parodier un mot célèbre : l'irritation du plexus solaire ne produit pas la glycosurie ou engendre seulement une glycosurie légère, celle de l'extrémité externe du grand sympathique, longtemps prolongée, la produit, mais ce n'est pas le diabète. C'est aux expériences futures à résoudre cette difficulté. Si les observations de diabète nerveux, à la fois pancréatique et jécoral, analogues à l'observation VIII, se multipliaient, on serait sur la voie de *l'unité du diabète*, déjà soutenue par quelques auteurs.

## THÉRAPEUTIQUE

M. G. Vassalè en 1890 et M. Gley en 1891 ont fait, à l'insu l'un de l'autre, sans connaître leurs travaux sur ce point, les mêmes expériences, et sont arrivés aux mêmes résultats, en partant des mêmes idées théoriques. Se fondant sur le fait que l'extirpation totale de la glande thyroïde produit la cachexie strumiprive, et que l'extirpation partielle ne la produit pas, ils ont injecté du suc aseptique de cette glande dans les veines des animaux qu'ils allaient opérer, ont fait la thyroïdectomie totale, et la cachexie strumiprive ne s'est pas produite. De cette expérience sur la glande thyroïde à l'expérience analogue sur la glande pancréatique il n'y avait qu'un pas. En effet, l'extirpation totale du pancréas produit la cachexie diabétique; l'extirpation partielle ne la produit pas. Donc l'injection du suc aseptique du pancréas dans les veines des animaux devait rendre la pancréatectomie totale inoffensive probablement.

Or, à la suite de ses expériences de destruction du pancréas, M. Gley rechercha, en 1891, quel serait l'effet, sur les chiens rendus ainsi glycosuriques, d'injections sous-cutanées ou intra-veineuses, non du suc pancréatique, mais du liquide obtenu par expression, ou par filtration de la glande aseptiquement triturée. Ces expériences sont

très difficiles, car les ferments pancréatiques injectés dans les veines agissent à la façon de la pepsine et des peptones, et déterminent de graves accidents. Mieux vaudrait les injecter dans le tissu sous-cutané, en trouvant un moyen de rendre cette injection efficace ; ou mieux dans le tissu musculaire ; ou encore découvrir la manière de séparer la pancréatine de la glycolysine, mais cette dernière n'est même pas encore isolée. La solution est à l'étude.

Enfin, dans les *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, du 24 avril 1891, MM. Brown-Séquard et d'Arsonval, élargissant la question du liquide testiculaire traitée par eux en juin 1889, annonçaient que *tous les tissus*, glandulaires ou non, donnent *quelque chose de spécial au sang*, et que tout acte de nutrition s'accompagne d'une *sécrétion interne*, bienfaisante ou malfaisante, quand on l'injecte limpide et aseptique, stérilisée, à un être vivant. Ils avaient fait cette constatation sur un grand nombre d'animaux, et pour la plupart des organes et des tissus : foie, rein, cerveau, moelle, glande thyroïde, capsules surrénales, muscles, pancréas, etc. C'est tout un nouvel horizon ouvert à la *thérapeutique*, par ce principe nouveau *toute cellule vivante*, bactérienne ou non, isolée ou associée, *fabrique et sécrète des produits spéciaux*. Ces produits, il faut les étudier chimiquement, physiologiquement et médicalement. Ces physiologistes déclaraient en même temps qu'ils sont en train d'étudier et d'essayer, entre autres, le suc de rate, dans la fièvre intermittente ; le suc extrait du

pancréas, dans le diabète, etc. Telle était leur idée générale. Ce serait l'inauguration d'une *nouvelle méthode médicale* qu'on peut formuler ainsi : transporter d'un organisme où il se trouve intact, au vivant où il manque partiellement ou totalement, le *principe* dont l'absence ou la diminution menace l'organisme malade d'un désastre complet.

Pour me rendre compte de la valeur pratique de ce traitement, j'aurais aimé, si les circonstances l'avaient permis, à faire les expériences suivantes, déduites logiquement de cette étude.

1° Réduire du pancréas frais en bouillie. Le mélanger avec du bouillon tiède, et faire manger. Si le suc gastrique ne détruit pas la glycolysine, comme c'est malheureusement probable, la glycosurie diminuera.

2° Faire macérer aseptiquement des pancréas, aromatiser et faire boire le liquide, ou mieux l'injecter dans le tissu sous-cutané ou dans le tissu musculaire.

3° Faire ingérer, ou injecter dans les tissus ou dans un lymphange, de la lymphe chyleuse du canal thoracique d'un animal sain, qu'on vient de sacrifier : *transfusion chyleuse*.

4° Faire ingérer, ou injecter dans une veine ou dans les tissus, du sang de la veine-porte : *transfusion veineuse*.

5° Faire boire ou injecter de l'eau salée, chargée de glycolysine par centrifugation, et non séparée des globules, qui eux aussi renferment ce ferment.

6° Comme *succédané* de la glycolysine, on peut injecter

ter, sous la peau ou dans les muscles, tout ferment inoffensif, destructeur de la glycose ; soit diastase, 4 grammes, 1 gramme toutes les 6 heures, avec les précautions d'antisepsie les plus rigoureuses. On ne peut guérir ainsi les lésions du pancréas, c'est vrai, mais on évite la cachexie diabétique en fournissant à l'organisme, en quantité nécessaire, un ferment destructeur de la glycose, comme la glycolysine.

On peut augmenter notablement la dose indiquée, car il faut injecter dans les muscles ou dans les veines du chien 0,30 à 0,35 grammes de diastase par 1 kil. d'animal pour le tuer.

Le sang des tissus est riche en glycose et pauvre en ferment ; il perd relativement peu de sucre. C'est pourquoi les diabétiques *ne peuvent guérir par l'exercice musculaire* ; il faut injecter du ferment dans leurs muscles. Il faut bien se garder de faire respirer de l'oxygène, pour activer les combustions, d'après la théorie erronée de Mialhe, car l'expérience a prouvé qu'on les active si bien, sans détruire le sucre, que la cachexie diabétique devient suraiguë.

Il faudrait d'abord essayer toutes ces injections ou transfusions *in anima vili*, pour apprendre à éviter les embolies et les autres inconvénients possibles.

Les expérimentateurs pourraient aussi voir s'ils pourraient greffer, anatomiquement et physiologiquement, un pancréas à un chien privé de cet organe.

Garder du traitement actuel, purement palliatif, tout

ce que l'expérience a consacré : viande, végétaux, fruits succulents, alcalins, car il ne suffit pas de diminuer la glycosurie, il faut introduire dans l'organisme les éléments nécessaires ; et pour les nerveux, les douches, les bains, les révulsions vertébrales, la valériane, la morphine. Mais supprimer cet horrible pain de gluten qui torture inutilement les malades, et le remplacer par du pain de seigle ou du pain de Bruxelles.

L'usage de la pilocarpine activerait l'émission de la ptyaline et de la glycolysine ; la bouche serait moins sèche et l'urine moins sucrée. Mais pilocarpine, antipyrine, lithine, ergotine, etc., ne sont toujours que des palliatifs fort insuffisants. Richesse bien pauvre !

Il faut, en outre, bien comprendre qu'il y a des glycosuries sans diabète sucré et des polyuries sans diabète insipide, comme il existe de la tachycardie sans goître exophthalmique, de l'albuminurie sans néphrite, du nervosisme sans hystérie (Thèse de M. Holsted Boyland : *Des glycosuries non diabétiques*. Paris, juin 1891). L'observation d'une hygiène intelligente empêchera la maladie menaçante de parcourir les degrés de la série, qui aboutissent à la maladie confirmée, comme nous l'enseigne M. le professeur Peter.

#### REVUE ET SYNTHÈSE DES RÉSULTATS.

En résumé, d'après MM. Méring et Minkowski, l'extirpation *totale* du pancréas produit toujours un véritable dia-

bète sucré, permanent et fort grave, diabète caractérisé par la voracité, la soif, la polyurie, l'hyperglycémie, l'aglycogénie, l'autophagie et l'adipation du foie. L'extirpation *partielle* est impuissante à produire le diabète sucré.

Le diabète est la conséquence *directe* de l'abolition d'une fonction du pancréas, indépendamment des lésions du *plexus solaire*, de la ligature de *tous* les canaux excréteurs et de l'atrophie consécutive, et par conséquent de l'émission de la pancréatine dans l'intestin.

Le diabète provient d'un *trouble profond* dans la nutrition intime des tissus, et non d'un manque d'action sur les aliments. Ce trouble ne provient pas de la rétention d'une substance anormale, mais de l'absence d'une *fonction inconnue*, spéciale au pancréas. Dans la diète carnée exclusive, le rapport du sucre à l'urée est d'environ  $3/2$ . L'extirpation totale du pancréas entrave sérieusement la digestion intestinale de la graisse et des albumines, par absence de pancréatine.

M. Hédon a vérifié ces résultats, mais il a fait l'extirpation *totale en deux fois* pour que ses animaux ne meurent pas de l'opération mais du diabète. D'après lui, dans l'extirpation réellement totale, le diabète est constant et durable ; parfois cependant la glycosurie est intermittente, Cette extirpation produit : glycosurie, polyphagie, polydipsie, polyurie, azoturie, autophagie, amaigrissement, atrophie musculaire et perte des forces. Le sucre ingéré passe rapidement dans l'urine. Ni la simple injection

(partielle) de paraffine, ni l'ablation *partielle* du pancréas ne suffisent à produire la glycosurie. C'est bien la suppression d'une *fonction* que le pancréas exerce par ses relations vasculaires qui cause le diabète, et non les lésions du *plexus solaire* ; le diabète dépend *immédiatement* de cette suppression. C'est le diabète *maigre* que produit l'ablation totale du pancréas. L'injection seule de paraffine dans le canal de Wirsung annule *presque* complètement les fonctions du pancréas, et produit les symptômes du diabète insipide azoté à forme consomptive. C'est la polyphagie azotée qui semble causer la grande azoturie.

L'injection *totale* de paraffine produit la *sclérose*, il est vrai, comme d'autres expérimentateurs l'avaient reconnu, mais seulement une sclérose *transitoire* (car la sclérose pouvait fort bien n'être qu'apparente), les canaux se restaurent et le tissu du pancréas redevient normal. Les symptômes sont encore ceux du diabète insipide azoté. Il y a une *modification profonde* de la nutrition intime des tissus, mais on ignore encore la *nature* de cette modification. La polyphagie peut ne provenir que de l'insuffisance des ferments digestifs, car les albumines ne sont guère résorbées, d'après Abelman, que dans la proportion de 54 pour 100, après l'ablation *incomplète* du pancréas. Il y a deux formes de diabète : le *rapide* qui évolue en mode *glycosurique* ; le *lent* dans lequel alternent le mode glycosurique et le mode insipide, mais en raison inverse.

Pour M. Gley, le diabète sucré par ablation totale du

pancréas, ne provient pas du pancréas comme glande *servant à la digestion*, car cet organe a deux fonctions : élaborer des ferments digestifs pour l'intestin ; apporter au sang des produits capables de transformer la glycose. Après avoir supprimé *toutes* les voies veineuses, il put voir passer *directement* la glycose dans l'urine ; donc le pancréas agit sur les matières sucrées par la circulation veineuse. Après s'être assuré de l'injection *totale* de la glande par des matières grasses, au moyen d'agents *colorés*, il produisit *toujours* la glycosurie, mais une glycosurie *transitoire*. M. Hédon ne remarqua cette glycosurie que plus tard, comme tous les autres expérimentateurs. M. Gley ne peut admettre les lésions du plexus solaire comme pouvant produire le diabète. Lui aussi constate des *troubles profonds* de la nutrition, et par suppression des fonctions digestives, et par suppression d'une *autre fonction*. L'opération de Cl. Bernard, rendue *complète*, produit la plupart des symptômes du diabète.

Quant à M. Lépine, dès 1889, il confirma la découverte des physiologistes de Strasbourg : 1<sup>o</sup> non production du diabète sucré par l'ablation partielle : un 10<sup>e</sup> du pancréas suffit pour entraver le diabète ; 2<sup>a</sup> production du diabète par l'ablation totale, avec hyperglycémie. Il démontra ensuite que la suppression de la fonction inconnue cause l'absence dans le sang d'un ferment destructeur de la glycose, ferment qui doit provenir du pancréas et qui est résorbé, à l'état normal, surtout par les lymphanges chyleux. L'hyperglycémie du

diabète n'est pas due à la rétention d'une substance nuisible, normalement détruite par le pancréas. Il n'y a pas sur-production, mais sous-destruction de la glycose, chez le chien privé de pancréas ; mais il en est tout autrement chez l'homme diabétique, car il y a d'autres facteurs en jeu. M. Lépine apporte donc un fait nouveau très important : diminution du pouvoir glycolytique du sang, c'est-à-dire de la glycolyse. C'est surtout l'hypoglycolyse qui conditionne l'hyperglycémie. L'hyperglycogénie jécorage serait contingente et probablement secondaire.

Chez le chien bien portant la glycolyse peut varier de 20 à 40 pour 100 ; elle est d'environ 25 chez l'homme sain, du cinquième dans les diabètes légers, du dixième dans les diabètes graves ; elle est de six environ, chez le chien privé de pancréas. Ce peut donc être un élément de diagnose précieux. Or, le pouvoir glycolyseur vient surtout du pancréas, mais non de son suc digestif. Chez le chien en digestion, il existe presque exclusivement dans la lymphe du canal thoracique, et dans le sang de la veine-porte. Le pancréas possède donc deux fonctions faisant supposer une double nature : comme glande *digestive*, il élabore un triple ferment, la *pancréatine*, qui se dirige vers l'intestin ; comme glande *vasculo-sanguine*, il élabore un ferment spécial, la *glycolysine* (non encore réellement isolée), qui se déverse dans les vaisseaux.

Le pouvoir de glycolyse n'est pas une propriété vitale, car on peut le transporter à l'eau salée, corps minéral,

(d'où on pourrait l'isoler chimiquement). La glycose siège dans le plasma, et la glycolysine dans les globules, surtout dans les globules blancs, puisqu'elle existe dans le chyle. Le pancréas semble bien être la *source principale* de ce ferment ; mais d'autres glandes peuvent avoir une action *vicariante*.

Pour M. Renaut, l'anatomie *normale* du pancréas serait à réviser. Cet organe n'est pas une simple glande en grappe, mais une glande double, conglobée, du même type que le foie.

Il faut y distinguer la glande en grappe qui prépare la pancréatine, et la glande vasculo-sanguine qui élabore la glycolysine. La première est ordonnée par rapport aux canaux excréteurs en vue de l'intestin, la seconde par rapport aux vaisseaux intra-lobulaires en vue du **sang**. Les cellules glandulaires formeraient d'un côté la pancréatine, de l'autre la glycolysine, comme les cellules du foie élaborent d'un côté la glycose, de l'autre la bile.

Pour MM. Lemoine et Lannois le fait qui domine toute l'anatomie *pathologique* : 1° Du diabète *artificiel*, provoqué chez le chien par la ligature du canal de Wissing, c'est primitivement la dilatation et la sclérose (vraie ?) des *canaux excréteurs* d'abord lésés, et tardivement la sclérose vasculaire, mais sans glycosurie ; 2° du diabète *naturel* spontané chez l'homme, c'est une pancréatite interstitielle scléreuse et diffuse, qui part des vaisseaux, veines et lymphanges, détenteurs de la glycolysine supposée, et finit par altérer gravement les cellules fonctionnelles, les canaux

excréteurs sont fort peu lésés, quand ils le sont. L'on observe donc d'abord la sclérose vasculaire et tardivement celle des canaux excréteurs. Cette opposition concorde parfaitement avec l'origine de la maladie dans les deux cas ; externe et passive dans le diabète artificiel, interne et active dans le diabète naturel.

M. Hédon aurait obtenu, par son procédé mixte de ligature avec injection, puis d'ablation de la partie verticale du pancréas, une *pancréatite mixte*. M. Gley aurait donc dû l'obtenir aussi, par son procédé mixte d'injection colorée, et de destruction de la partie non colorée, c'est-à-dire non injectée.

## CONCLUSIONS

1° L'extirpation totale du pancréas produit toujours le diabète sucré grave, constant et durable jusqu'à la veille de la mort (Mering et Minkowski, Hédon, Lépine), sauf dans quelques cas inexpliqués (de Dominicis, Cantani, Hédon). Le glycogène de l'organisme s'épuise rapidement (Mering et Minkowski, Hédon). C'est le diabète à forme maigre consomptive de Lancereaux (Mering et Minkowski, Hédon).

2° Le diabète est la conséquence *directe* de l'abolition d'une *fonction* du pancréas (Tous, depuis 1889).

3° Il est indépendant : *a)* des lésions du plexus solaire ; *b)* de la ligature de tous les canaux excréteurs ; *c)* de la sécrétion du suc pancréatique (Tous).

4° L'injection totale de paraffine produit une sclérose transitoire, et les symptômes du diabète insipide azoté à forme consomptive (Hédon). L'injection Cl. Bernard et Gley produit presque tous les symptômes du diabète vrai (Gley, Hédon).

5° Le diabète a une forme rapide, toujours glycosurique, et une forme lente, dans laquelle le mode insipide et le mode sucré peuvent alterner (Hédon).

6° La suppression de toutes les voies veineuses engendre *directement* une glycosurie transitoire (Gley, Hédon).

7° La *fonction* inconnue consiste dans l'élaboration d'un *ferment soluble* qui détruit la glycose dans le sang, la *glycolysine*. C'est surtout l'*hypoglycolyse* qui conditionne l'hyperglycémie (Lépine).

8° Le pouvoir d'exercer la *glycolyse* existe surtout dans la lymphe du canal thoracique et dans le sang de la veine-porte (Lépine).

9 Le pancréas n'est probablement que la source principale, non la source unique du ferment glycolyseur (Martinotti, Lépine, Hédon).

10° La glycolyse n'est pas une propriété vitale (Lépine). La glycolysine a été transportée dans l'eau salée (Lépine), mais non complètement isolée.

11° La glycose existe dans le plasma, et la glycolysine dans les globules, surtout dans les globules blancs (Lépine).

12° Le pancréas exerce *deux fonctions* : il élabore la pancréatine, pour la digestion intestinale ; il élabore un autre ferment pour détruire la glycose dans le sang (Lépine, Hédon, Gley), la glycolysine.

13° Le pancréas posséderait une double structure correspondant à sa double fonction : la structure d'une glande en grappe pour la digestion, la structure d'une glande vasculo-sanguine pour la glycolyse (Renaut, Lépine, Hédon et Gley).

14° Le diabète artificiel des chiens, provoqué par la ligature du canal de Wirsung, cause primitivement la dilatation et la sclérose des canaux excréteurs, tardivement la sclérose vasculaire (Lemoine et Lannois).

15° Le diabète naturel de l'homme cause primitivement la sclérose vasculaire, tardivement celle des canaux excréteurs. C'est donc une pancréatite interstitielle diffuse. (Lemoine et Lannois).

16° D'après nos observations, la plupart des cas de diabète surviennent chez des nerveux; il doit donc y avoir un lien intime entre la fonction glycolytique du pancréas et le système nerveux.

*Desiderata.* — Isoler réellement la glycolysine; réviser le traitement du diabète sucré; élucider les points encore obscurs d'anatomie et de physiologie.

---

Vu par le Président de la thèse,  
PETER

Vu par le Doyen,  
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer,  
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,  
GRÉARD







